Synthèse et évaluation des propriétés de nouveaux agents modérateurs de la polymérisation radicalaire. Nouvelles préparations d'hétérocycles azotés.

Catherine Mougin

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR de L'ECOLE POLYTECHNIQUE

Spécialité : Chimie Organique

Par

Catherine MOUGIN

Synthèse et évaluation des propriétés de nouveaux agents modérateurs de la polymérisation radicalaire. Nouvelles préparations d'hétérocycles azotés.

Soutenue le 5 octobre 2006 devant la commission d'examen

Bernard BOUTEVIN	Président
Daniel TATON	Rapporteur
Laurent BOUTEILLER	Rapporteur
Claire PITOIS	Examinatrice
Samir Zard	Examinateur
Mathias DESTARAC	Invité

SOMMAIRE

Remerciements

Je voudrais tout d'abord adresser mes remerciements aux membres de mon jury président et rapporteurs : Messieurs Bernard Boutevin, Laurent Bouteiller et Daniel Taton pour avoir accepté de juger mon travail de thèse. Je vous remercie également pour vos conseils et remarques pertinentes concernant mon manuscrit. J'espère être parvenue à les transcrire au mieux dans cette nouvelle version de ma thèse.

Je voudrais ensuite exprimer toute ma gratitude envers la société Rhodia qui a financé cette thèse et tout particulièrement à Claire Pitois et Mathias Destarac qui m'ont encadrée. Merci pour l'intérêt que vous avez toujours porté à mes travaux et pour vos précieux conseils concernant aussi bien la polymérisation que la suite à donner à ma carrière.
J'adresse également mes remerciements à l'ensemble des membres du laboratoire de synthèse des polymères de spécialité Rhodia à Aubervilliers qui m'ont accueillie à bras ouverts durant plusieurs semaines. Je remercie tout particulièrement Bertrand Pavageau pour son aide inestimable lors de l'utilisation du système automatisé. Merci également à Catherine Mignaud et Eric Van Gramberen pour leur gentillesse et leur aide précieuse dans la vie de tous les jours sur le site d'Aubervilliers.
Un merci tout particulier également à Bruno Boizot, chercheur au laboratoire des solides irradiés de l'Ecole Polytechnique qui a accepté immédiatement de me laisser travailler sur l'appareil RPE de son laboratoire. Bien que cette collaboration n'est pas été aussi fructueuse que prévue, je lui suis très reconnaissante pour son aide.

J'aimerai à présent adresser mes plus vifs remerciements au professeur Samir Zard pour m'avoir acceptée au sein de son laboratoire et s'être battu pour m'obtenir un financement de thèse. Merci de parvenir à maintenir au sein du laboratoire une ambiance à la fois pleine de travail et de bonne humeur ce qui est rare et hautement appréciable. Je n'oublierai pas de sitôt ce laboratoire exceptionnel !

Si le DCSO est exceptionnel, c'est aussi beaucoup grâce à Béatrice que l'on ne remerciera jamais assez. Merci Béa pour ta gentillesse, ta bonne humeur et les 1001 conseils que tu m'as prodigués. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, de partager ta hotte, ta paillasse, de surveiller tes plaques CCM… Merci pour tout.
Enfin si quelqu'un a encore des doutes sur le caractère exceptionnel de Béa, il faut savoir qu'il s'agit du seul organisme vivant connu à ce jour capable de transformer la cellulose (elle ne mange que des légumes) en triglycérides !!! Je ne comprends pas que le CNRS ne l'ait pas encore clonée !

Un grand merci également à Brigitte, notre secrétaire. Des difficultés pour remplir un dossier, besoin d'un numéro de téléphone, d'une adresse ou tout simplement d'un conseil…pas de problèmes, Brigitte est là. Alors, merci Brigitte pour ton aide et je croise les doigts pour l'ouverture de ton salon de thé. Dès que je rentre de Philadelphie, promis je passe y faire un tour !

Bien sur, je ne peux pas, dans cette partie consacrée aux remerciements, ne pas avoir une pensée émue pour tous les étudiants du DCSO avec lesquels j'ai eu le plaisir de travailler durant ces 4 années. Bien plus que des « collègues » de labo, bons nombres d'entre eux sont devenus de véritables amis que je ne pourrai pas quitter sans verser une petite larme. Heureusement que cette fois-ci les remerciements se fassent par écrit…cela me laisse une petite chance de réussir à aller jusqu'au bout !

Dans le souci de n'oublier personne et de ne pas froisser les susceptibilités des uns ou des autres, procédons labo par labo :

Commençons donc tout simplement par le labo 1 : ce cher labo
où le THF distillé et l'azote liquide coulent à flot…
pour le plus grand bonheur des occupants de not' labo.
Un grand merci donc à tous ces « zozos ».

Merci tout d'abord à Soizic qui m'a supporté avec calme et lucidité pendant ces 4 années. Des soirées enflammées au Memphis, on a passé. Le 20 décembre, bien à toi je penserai.
Bonne chance ma grande !

Merci à Nico, le préféré de nos « fayots ». De toutes nos secrétaires, il est le Zorro et de loin, le plus dévoué pour aider les membres du labo.
Garde ta belle énergie et ton sens de l'organisation et rendez-vous vendredi pour un petit tour de la circulaire et une bonne douche (☺) !

A Michiel merci, pour ses conseils avisés en chimie.
Allez, arrête un peu de râler et viens prendre une petite bière …

Merci à Twana, le seul à être entré avec moi dans le monde merveilleux des polymères Rhodia. Il ponctuait avec fracas, chacune de nos rencontres d'un « ca polymerdise ou quoi ?».

Merci aussi à Inès, sa tortilla et son délicieux accent et à Camilla et ses tenues improbables.

Enfin merci à ceux que le destin ne m'a pas permis de mieux connaître Ali, Adi, Olga, Can et Matthieu.

Du labo 2, voici une brève description :
des ballons à profusion,
de merveilleuses distillations (si si !)
aucune faille dans son organisation,
Bref le meilleur de sa génération…

Merci à Aurélien, cowboy des temps modernes qui dégaine les CDs aussi vite que les piluliers. Mais où étais-tu pendant toutes ses années où sans toi, dans ce labo, je me suis retrouvée ? Dommage que tu aies temps tardé ... Ta bonne humeur, j'ai beaucoup appréciée.

Thomas : ta vision très expérimentale de la chimie m'a fait bien peur plus d'une fois. Mais toujours de petites blagues, la journée tu agrémentas et plein de réactions sympas, tu me montras. Merci Thomas pour tout cela.

Notre cher Alejandro : de la chimie il est accro. Chaque soir, je culpabilisais de partir si tôt alors que lui campait au labo. C'était un sacré numéro !!
Merci Alex pour ta bonne humeur et les conseils précieux que tu m'as prodigués. Tu as toujours été pour moi un modèle de travail et de persévérance.

Ah petite Celia : ma partenaire de galère face à ces garçons-là (et surtout face à leur musique) ! Le petit rayon de soleil du labo 2, pour moi tu resteras et ton enthousiasme jamais ne s'effacera. Bonne chance et merci à toi.

Merci également à Jean-Pierre et ses électrodes. Pas toujours habillé à la dernière mode (c'est du fait de « son grand age »…euh, je veux dire de « sa grande sagesse » !) mais toujours prêt à l'exode !

Merci enfin à ceux qui sont partis trop tôt ou arrivés trop tard et que je n'ai pas eu le temps de bien connaître. Je pense à Graziela et sa gentillesse, Juan-Carlos et sa galanterie, Igor et ses tubes à évaporer, Alexandrew et sa Kristina.

Depuis longtemps le labo 3 se caractérise,
par l'humeur de ceux qui le colonise,
Mimi, Grégory ... ne cessaient de râler !
Il semble, après toutes ses années,
Que rien n'ait vraiment changé !

Que dire sur Myriem, sans provoquer sa colère … en effet, cette fille au fort caractère supporte difficilement les impairs. J'ai cependant apprécié sa compagnie : ces rires et ces cris, dans les labos, m'ont souvent réjouie et sans elle je n'aurais jamais atterri ici. Pour tout cela, je lui dis un grand Merci.

Merci à Gillian, notre petite écossaise à la gentillesse sans pareil. Tout enthousiasme m'a ravie…et passe le bonjour à « Annnnnnndy ».

Mille mercis à Jon et sa toute petite voix qui, pour mon postdoc, souvent me conseilla. Je n'y serai jamais arrivée sans toi. Merci.

Julien : en seulement 6 mois parmi nous, tu nous a re-motivé un grand coup.
Merci pour ton dynamisme et tes nombreux conseils.

Markus (dit couscous). En plus d'être un as de la chimie, ce jeune et brillant postdoc allemand a développé une qualité insoupçonnée, celle de parvenir à supporter notre Mimi, un an sans (trop) broncher.
Rien que pour cela je te tire mon chapeau.

Une petite pensée également pour Grégory, Dominique, Edzer, Emilie (je penserai bien a toi en février !), les 2 Dave, Frédéric et Lisa.
Enfin, bonne chance à Diego, Nahid et Yann qui débutent.

Mais qui a-t-il donc là-bas au fond du couloir ?
quel est ce monde mystérieux que l'on ne peux voir
d'où nous parviennent parfois des cris de joie, de désespoir ?
Ce n'est que le labo 4 et ces pétillantes histoires…

Un grand merci tout d'abord à Aurélie. La bonne humeur et l'exubérance qui te caractérisent, sont des grands bols d'air frais qui nous re-dynamisent. Sans toi, aucun « Téléphooone » et « à taaaable » ne rétentissent. Qu'est ce que cela est triste !
J'ai également apprécié les nombreuses soirées passées à tes cotés.
Mieux que Billetreduc et Ticketac réunis, Lilie est la reine des soirées théâtrales réussies.

Que dire à présence de sa comparse Lucie, brin de femme pétillante et sportive, toujours prête à rire entourée de convives. Merci pour ta joie de vivre communicative.

Merci à Xavi dont le calme et la gentillesse face à ces 2 furies, resterons légendaire… à mon avis.

Merci à Cong et Raphael, les 2 inséparables. Votre complicité et votre bonne humeur font plaisir à voir. Et puis…voilà enfin quelqu'un qui a accent de l'Est plus marqué que le mien. Quel soulagement !

Merci à Gilles ...pour le café ! Merci pour ta bonne humeur et le coté fédérateur que tu as apporté au labo.

Merci à Cécile et Trévor pour leurs conseils de la 1ère heure.

Une petite pensée pour la « petite » Delphine, ses rendez-vous chez le médecin et ses kilos d'oranges…, pour Shuji « Yeh, Yeh », Kristina, Mehdi et Rémi.

Le labo 5 s'étend
au fond de ce couloir sans fin,
d'où résonnent, de temps en temps,
de vieux airs de Joe Dassin !

Un grand merci tout d'abord à Dédé pour sa gentillesse et son amitié. Nos soirées DVDs, nos courses effrénées, nos soirées endiablées …jamais je ne les oublierai.
De plus, grâce à toi on a tous appris, la faune et la flore d'Australie. Dommage, 1000 fois dommage que ton postdoc fini, nous ne puissions être réunies. Mais t'inquiètes, je pourrais aussi, te faire admirer la flore de Philadelphie !

Merci à Julie, dont le dynamisme irradie au-delà du Mississippi (et du labo 5 aussi !).
Alors courage la fin de la thèse est proche.

Merci à Patrick pour sa jovialité.
A noter, qu'il s'agit du seul être animé capable de converser uniquement par onomatopées !
J'espère que, ou que tu sois, tu as trouvé ta voie.

Merci à Andrea, si dévouée et prête à tout organiser.
Cette jolie poupée toujours calme et pomponnée est toutefois remontée à bloc…quant elle se voit refuser un JOC !

Merci à Florin, qui sait rester calme et serein en toute occasion.

Merci à Fabien pour les conseils qu'il m'a prodigués au cours de ces années. Bises à Maëlle.

Merci enfin à Sharan, Stéphanie, Jacques Alexis et François.

Je voudrais à présent remercier mes amis du « Dream 118 » qui me supportent depuis déjà 7 ans. (C'est quoi un ami ? C'est quelqu'un qui te connais mais qui t'aime bien quand même…). Alors un grand merci à Adrien, Oliv', Maud, Sofy, Djoul, Adeline, Jack von Jack, Alexissss et PAC. Je vous souhaite de réussir dans vos différents projets.

Je voudrais enfin remercier mes parents et ma sœur pour leur soutien. Vous m'avez laissée libre de choisir la voie que je voulais suivre sans même savoir où tout cela allait me mener ! Merci pour cette confiance sans faille.

Abréviations (Partie théorique)

Unités

°C	Degré Celsius
cm	Centimètre
Da	Dalton
g	Gramme
kg	Kilogramme
L	Litre
M	Concentration (en $mol.L^{-1}$)
nm	Nanomètre
min	Minute
mol	Mole
h	Heure
s	Seconde

Groupements chimiques

Ac	Acétyle
ACCN	α,α'-Azo-bis-(cyclohexanecarbonitrile)
AIBN	α,α'-Azo-bis-(isobutyronitrile)
APTS	Acide *para*-toluène sulfonique
Ar	Aryle
BA	Acrylate de butyle
Boc	*tert*-Butoxycarbonyle (*t*BuOC(O)-)
1,2-DCE	1,2-Dichloroéthane
DLP	Péroxyde de Lauroyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Et	Ethyle
HMPT	Hexaméthylphosphoramide

*i*Pr	*iso*-Propyle
LDA	Diisopropylamidure de lithium
*m*CPBA	Acide *meta*-chloroperbenzoïque
MMA	Méthacrylate de méthyle
Me	Méthyle
Ms	Mésyle (CH_3SO_2-)
NBS	*N*-Bromosuccinimide
Ph	Phényle
PSt	Polystyrène
St	Styrène
TBDMS	*tert*-Butyle, diméthylsilyle
*t*Bu	*tert*-Butyle
TEMPO	2,2,6,6-Tétramethylpipéridine-*N*-oxyde
THF	Tétrahydrofurane
TMG	Tétraméthyle guanidine
TMS	Triméthylsilyle
TFA	Acide trifluoroacétique
Pd/C	Palladium sur charbon
*t*BuMA	Méthacrylate de *tert*-butyle
Tol	Tolyle (*p*-CH_3Ph-)
Ts	Tosyle (*p*-CH_3PhSO_2-)
Vazo 52	2-(1-Cyano-1,3-dimethyl-1-butylazo)-2,4-dimethyl-pentanitrile

Autres Abréviations

δ	Déplacement chimique (en ppm)
Δ	Chauffage au reflux
ATRP	Atom Transfer Radical Polymerization
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CES	Chromatographie d'Exclusion Stérique.
coll.	Collaborateurs
conv (M)	Taux de conversion de l'entité M (en %)
ES	Extrait Sec (en %). Dans le cas d'une conversion en monomère de 100%, l'extrait sec correspond à la masse de polymère (en g)

	contenue dans 100 g de milieu réactionnel.
HOMO	Orbitale moléculaire la plus haute occupée
k	Constante de vitesse
K	Constante d'équilibre
In	Initiateur ou amorce
Ip	Indice de polymolécularité
IR	Infrarouge
LUMO	Orbitale moléculaire la plus basse vacante
MADIX	Macromolecular Design via Interchange of Xanthate
Maldi-tof	Matrix-Associated Laser Desorption Ionization-Time Of Flight : méthode de spectrométrie de masse permettant de déterminer la masse exacte de grosses molécules telles que les protéines ou les polymères.
Mn	Masse molaire moyenne en nombre d'un polymère (en $g.mol^{-1}$)
Mp	Masse molaire moyenne au pic d'un polymère (en $g.mol^{-1}$)
NMP	Nitroxide Mediated Polymerization
ppm	Partie par million
PRC	Polymérisation Radicalaire Controlée
quant.	Rendement quantitatif
r	Rendement
RAFT	Reversible Addition Fragmentation chain Transfer
RI	Indice de Réfraction
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
SOMO	Orbitale moléculaire semi-occupée
stoech	Quantité stoechiométrique
ta	Température ambiante
UV	Ultraviolet

Introduction générale

Introduction générale

Ce manuscrit présente les travaux effectués sous la direction du Professeur Samir ZARD, en collaboration avec les docteurs Claire PITOIS et Mathias DESTARAC de la société Rhodia.

Historiquement, il est admis que le premier radical ait été présenté par Gomberg en 1900, sous la forme d'un composé trivalent : le triphénylméthyle.[1] Quelques travaux pionniers ont suivi cette découverte, comme les études de Koelsch en 1932 sur les radicaux persistants ou celles relatives à la régiosélectivité de l'addition de HBr sur les alcènes par Kharasch. Le début de la deuxième guerre mondiale a été à l'origine de motivations importantes pour le développement de la chimie radicalaire. En effet, la nécessité de fournir des produits de remplacement au caoutchouc naturel a poussé les chimistes à faire d'importantes découvertes dans le domaine de la polymérisation radicalaire. Il en a résulté le développement de matériaux peu sophistiqués mais utilisés en grosse quantité dans les domaines de la grande distribution (emballages), du bâtiment (la fibre de verre), du textile, de l'automobile …

Ce n'est cependant qu'à partir des années 1970 que les méthodes radicalaires ont commencé à entrer dans l'arsenal courant du chimiste organicien. La réaction de désoxygénation de Barton-McCombie, ainsi que les réactions de cyclisation de Julia, entre autres, ont montré que les techniques radicalaires pouvaient être des outils puissants pour la synthèse de molécules complexes.

Une des applications les plus intéressantes de cette chimie réside dans la formation de liaison carbone-carbone via l'addition de radicaux libres sur un composé insaturé. A cette fin, notre laboratoire a développé un processus radicalaire de transfert de groupe reposant sur la chimie des xanthates, qui permet de réaliser ce type de transformations d'une façon simple, propre et efficace. Dans un premier temps, cette méthodologie a été mise en pratique exclusivement dans la synthèse de petites molécules.

Cependant, la fin des années 80 a vu l'émergence d'une nouvelle forme de polymérisation radicalaire qui rendait possible la synthèse de polymères de tailles déterminées, possédant une

[1] Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 757.

faible distribution de masses et présentant des structures variées. Il s'en est suivi le développement exponentiel des domaines d'application de ces nouveaux matériaux (la microélectronique, la médecine, la pharmacie ...). En 1998, le laboratoire du Pr. S. Zard et la société Rhodia ont développé un procédé très efficace de contrôle de la polymérisation, basé sur la chimie radicalaire des xanthates. Cette technique est aujourd'hui connue sous le nom de MADIX (MAcromolecular Design via Interchange of Xanthate).[2]

Mes travaux de thèse ont l'ambition de mettre à profit cette expertise, que le laboratoire a acquise dans le domaine de la polymérisation, afin de développer de nouveaux systèmes capables de moduler la polymérisation radicalaire.

Ce manuscrit est organisé de la façon suivante :

Dans un premier chapitre, je rappellerai quelques concepts importants de la chimie radicalaire puis je présenterai, plus en détail, la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire. Nous verrons en particulier une application de cette chimie à la synthèse de composés hétérocycliques originaux.

Le second chapitre sera consacré à la polymérisation radicalaire de façon générale. Le principe et les grands types de polymérisation radicalaire contrôlée seront notamment décrits.

Au cours du troisième chapitre, je présenterai une application du procédé de polymérisation MADIX à la synthèse d'un nouveau support soluble. L'objectif de cette étude est de montrer que la formidable avancée que la polymérisation radicalaire a connue, peut avoir des répercutions sur la synthèse des petites molécules.

Les chapitres 4 à 6 de ce manuscrit regroupent l'essentiel des résultats que j'ai obtenus au cours de mes travaux de thèse. Les chapitres 4 et 5 sont consacrés à la description, la synthèse (chapitre 4) et l'évaluation des propriétés (chapitre 5) d'une nouvelle famille d'agents modérateurs de la polymérisation radicalaire.

[2] Corpart, P.; Charmot, D.; Bradatti, T.; Zard, S.Z.; Michelet, D. WO9858974, **1998** ; *Chem. Abstract*, 130: 82018.

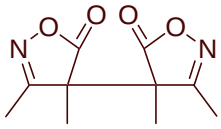
Je finirai en décrivant, au chapitre 6, les études que nous avons menées sur plusieurs autres familles de composés. Les résultats encourageants obtenus dans certains cas, nous amèneront à envisager leurs perspectives de développement.

Pour une meilleure lecture du manuscrit :

Les molécules citées dans ces travaux sont numérotées comme suit :

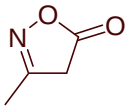
- Un composé décrit au chapitre n, sera nommé **n.numéro**.

- Si ce composé a été préparé par une personne bien déterminée du laboratoire, cette dénomination sera suivie des initiales de cette personne. Ainsi, le composé suivant est décrit au chapitre 4 et a été synthétisé par Twana Saleh.



4.14-ts

- Si ce composé a été préparé par mes soins et que sa synthèse est décrite dans la partie expérimentale de ce manuscrit, son nom est souligné. Ainsi, le composé suivant, décrit au chapitre 4, a été synthétisé au cours de mes travaux et apparaît dans la partie expérimentale.



4.29

Chapitre 1

La chimie radicalaire appliquée à la synthèse de petites molécules

Chapitre 1 : La chimie radicalaire appliquée à la synthèse de petites molécules

1. Introduction à la chimie radicalaire

1.1. Généralités

Un radical est défini comme une entité possédant un électron non apparié. Il peut être neutre dans le cas d'un radical libre, chargé négativement dans celui d'un radical anion ou chargé positivement lorsqu'il s'agit d'un radical cation (figure 1-1). Ce manuscrit se limitera à l'étude de radicaux libres.

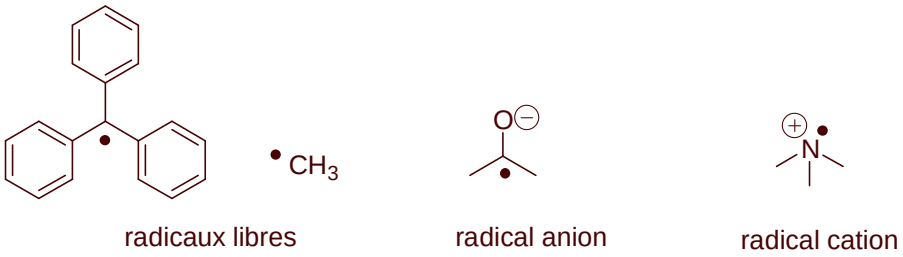


Figure 1- 1 : exemple de radicaux libres, anions et cations

L'une des propriétés fondamentales des radicaux libres, qui les différencie des espèces rencontrées traditionnellement en chimie ionique (anions et cations), est leur capacité à réagir avec eux-mêmes (figure 1-2). Ces réactions peuvent être de deux types :

- la dimérisation qui provient de la recombinaison de deux radicaux. Elle se traduit par la création d'une liaison C-C entre deux radicaux carbonés.
- La dismutation. Celle-ci n'a lieu que si un hydrogène se trouve en α du radical. L'abstraction de cet hydrogène par un second radical se traduit par la formation de deux composés l'un réduit, l'autre oxydé.

Les radicaux libres sont de plus fortement réactifs vis-à-vis de l'oxygène.

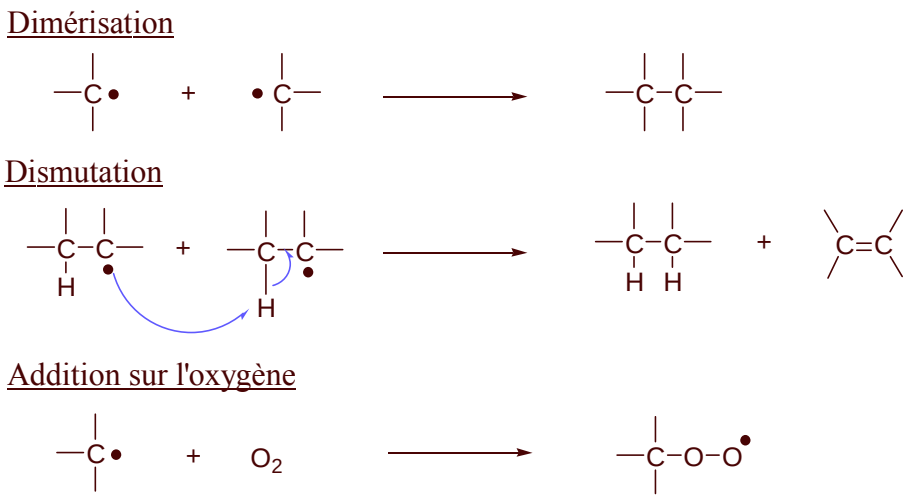


Figure 1- 2 : Réactions de base des radicaux libres

Il est cependant possible de distinguer deux types de radicaux libres : les radicaux fugaces et les radicaux persistants, qui possèdent chacun des réactivités très différentes. Je me propose à présent de décrire chacune de ces espèces et la réactivité qui lui est propre.

1.2. Les radicaux fugaces[3]

1.2.1. Description

La capacité des radicaux à réagir avec eux-mêmes a pour conséquence de limiter considérablement leur durée de vie. Le terme « fugace» a alors été utilisé pour désigner des radicaux dont la durée de vie est inférieure à 10^{-3} s. Ce terme est valable pour la grande majorité des radicaux libres.

Bien qu'ils aient une durée de vie très faible, ces radicaux peuvent être plus ou moins stabilisés par la présence de substituants. Cette stabilisation peut être due à un effet d'hyperconjugaison en présence de substituants insaturés ou à un effet de mésomérie en présence de substituants électrodonneurs ou attracteurs (figure 1-3). D'autre part, la présence simultanée d'un substituant donneur et d'un autre attracteur a un effet synergique sur la stabilité du radical (effet capto-datif [4]).

[3] La majorité des informations présentées dans cette partie est issue du livre : Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Les radicaux libres en chimie organique*, Masson, Paris, **1993** et du cours de chimie radicalaire du mastère de chimie de l'Ecole Polytechnique effectué par le Professeur Zard.
[4] Sylvander, L.; Stella, L. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 749.

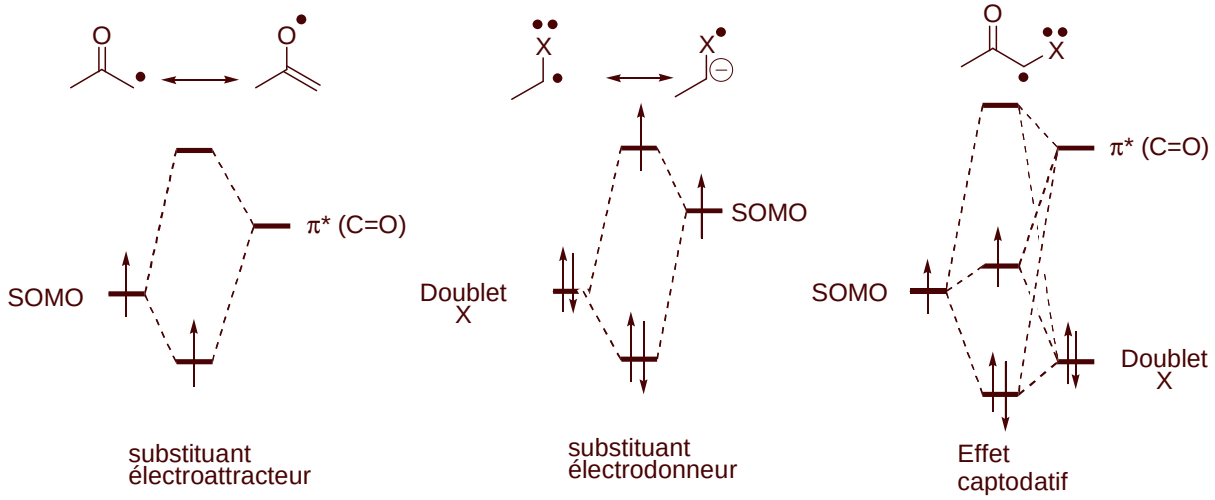


Figure 1- 3 : Stabilisation du radical par mésomérie en présence de substituants électro-donneurs et attracteurs

Il est intéressant de remarquer à l'issue de ces quelques graphes que la présence d'un substituant électroattracteur a pour effet d'abaisser le niveau d'énergie de la SOMO du radical. La présence d'un substituant électrodonneur a, quant à lui, tendance à augmenter le niveau d'énergie de la SOMO du radical.

1.2.2. Réactivité

Les radicaux fugaces, très réactifs, sont impliqués dans les processus de transformation radicalaire. Il est possible d'en distinguer quatre types (A et B représentent des atomes ou groupes) :

- les réactions d'addition sur des insaturations

$$R^{\bullet} + A{=}B \longrightarrow R\text{-}A\text{-}B^{\bullet}$$

- les réactions de transfert

$$R^{\bullet} + A\text{-}B \longrightarrow R\text{-}A + B^{\bullet}$$

- les réactions de β-fragmentation

$$R\text{-}A\text{-}B^{\bullet} \longrightarrow A{=}B + R^{\bullet}$$

- les réactions de réarrangement

$$R\text{-}A\text{-}B^{\bullet} \longrightarrow {}^{\bullet}A\text{-}B\text{-}R$$

Ces réactions radicalaires sont essentiellement gouvernées par trois facteurs : enthalpiques, stériques et polaires.[5]

✓ Contrôle enthalpique

Le facteur enthalpique est probablement le plus important lors d'une réaction radicalaire. Il relie l'enthalpie de la réaction (ΔH) à son enthalpie d'activation (ΔH*). Ainsi, *une réaction favorisée d'un point de vue enthalpique par la formation, par exemple, d'un radical stable à partir d'un radical instable aura une enthalpie d'activation faible et donc une constante de vitesse k grande*. Sur la figure 1-4, on constate par exemple que la constante de vitesse de transfert d'hydrogène au radical Ph· augmente quand l'énergie de la liaison rompue (BDE) est faible.

R-H	primaire	secondaire	tertiaire
k x10^5 (M^{-1} s^{-1})	0.35	3.3	16
BDE (kcal/mol)	98	95	91

Figure 1- 4 : Exemple de contrôle enthalpique, abstraction d'hydrogène par Ph· à 45°C

✓ Facteurs stériques

Lorsqu'un radical peut attaquer plusieurs sites d'une même molécule, il réagira préférentiellement avec celui qui est stériquement le moins encombré. Cela explique pourquoi, dans l'exemple[6] présenté figure 1-5, le seul composé obtenu (**1.1**) provienne de l'addition du radical isobutyronitrile sur le noyau aromatique. Les molécules **1.2** et **1.3** n'ont jamais pu être isolées.

[5] Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 573 et Fischer, H.; Radom, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2001**, *40*, 1340.
[6] Résultats obtenus au laboratoire par le docteur Twana Saleh.

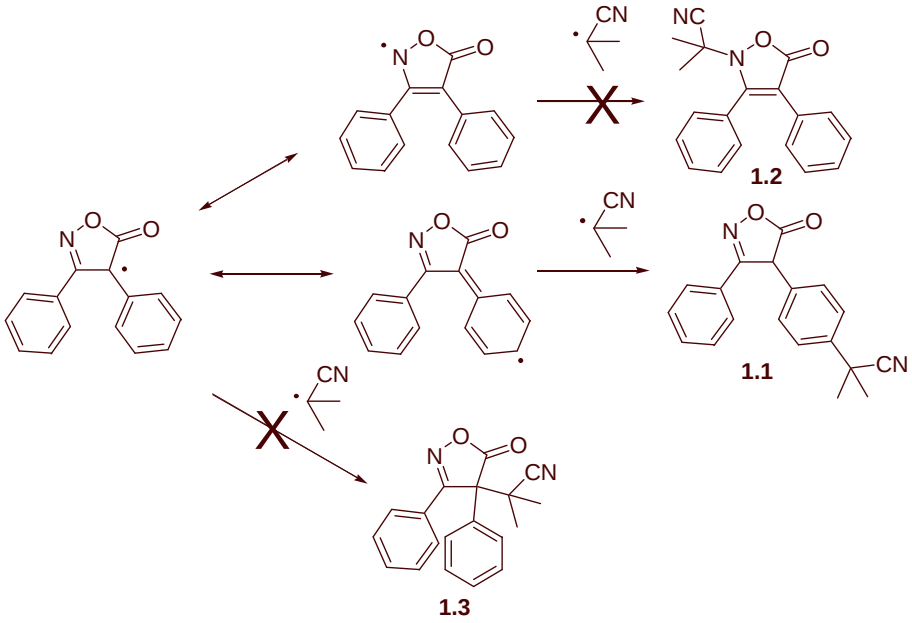


Figure 1- 5 : Influence de l'effet stérique sur l'addition du radical isobutyronitrile

Cet effet stérique permet également d'expliquer pourquoi un radical attaque en général une oléfine sur le carbone en β des substituants (figure 1-6).

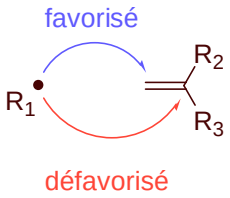


Figure 1- 6 : Attaque d'un radical sur une oléfine substituée

✓ <u>Effet polaire</u>

Les radicaux libres sont des espèces neutres. Cependant, ils peuvent présenter un caractère nucléophile ou électrophile selon la nature de l'atome portant l'électron célibataire et celle de ses substituants. Dès lors, dans le cas des réactions d'addition, un radical pourra réagir sélectivement sur une oléfine riche ou pauvre en électron. Ceci est connu sous le nom d'effet polaire et peut être expliqué par la théorie des orbitales frontières.

En effet, comme nous l'avons constaté figure 1-3, la présence d'un substituant électroattracteur a pour effet d'abaisser le niveau d'énergie de la SOMO du radical : ce radical présente alors un certain caractère électrophile. Il s'additionnera donc préférentiellement avec

des oléfines présentant une HOMO haute en énergie : c'est à dire des oléfines riches en électron (figure 1-7).

A l'inverse, la présence d'un substituant électrodonneur a, quant à lui, tendance à augmenter le niveau d'énergie de la SOMO du radical qui acquière alors un certain caractère nucléophile. Il s'additionnera donc préférentiellement avec des oléfines possédant une LUMO basse en énergie : c'est-à-dire des oléfines pauvres en électron.

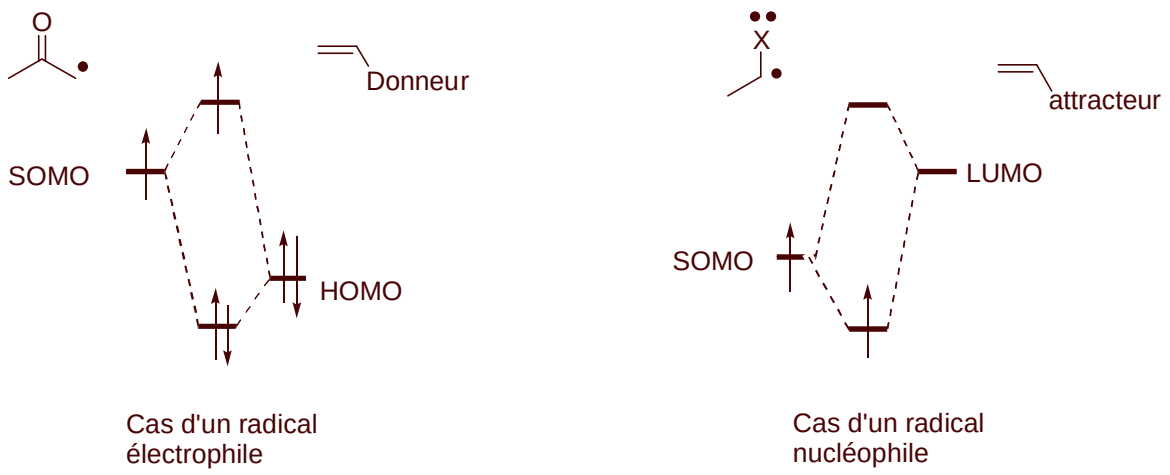


Figure 1- 7 : Réactivité des radicaux nucléophiles et électrophiles

Ces effets polaires jouent un rôle majeur en terme de sélectivité de l'addition de radicaux sur des oléfines.

Après avoir présenté rapidement la réactivité des radicaux fugaces et avant de décrire plus en détail leur mode d'utilisation dans le cadre de la synthèse de petites molécules, je propose d'examiner le comportement des radicaux persistants et stables.

1.3. Les radicaux persistants et stables

1.3.1. Description

Les radicaux persistants et stables sont des structures possédant une durée de vie supérieure à 10^{-3} s. Une telle durée de vie peut être causée par deux effets :

- un effet thermodynamique dû à la grande délocalisation du radical, comme dans le cas du composé **1.4** (figure 1-8). On parle alors de radicaux stables.

- un effet cinétique dû au fort niveau d'encombrement du radical, comme dans le cas du composé **1.5**. On parle alors de radicaux persistants.[7]

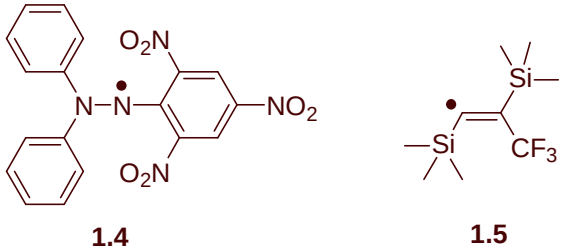


Figure 1- 8 : Exemple de radicaux stables et persistants

Le premier radical persistant a été découvert en 1900 par Gomberg[8] : il s'agissait du radical triphénylméthyle ($Ph_3C^{\cdot}$). Dès lors, un grand nombre d'autres radicaux persistants a été synthétisé. Ils ne représentent cependant toujours qu'une très faible proportion des radicaux libres.

1.3.2. Réactivité

Les radicaux stables et les radicaux persistants possèdent la caractéristique de ne pas réagir avec eux-mêmes ce qui explique leur longue durée de vie.
Dans le cas des radicaux persistants, c'est leur fort niveau d'encombrement stérique qui empêche la rencontre de deux radicaux. Toute réaction de dimérisation est alors impossible.
Dans le cas des radicaux stables, la réaction de dimérisation est possible mais elle est réversible et une élévation de la température favorise la dissociation de ce dimère. C'est par exemple le cas du radical dihydro-pyrazolone[9] présenté figure 1-9.

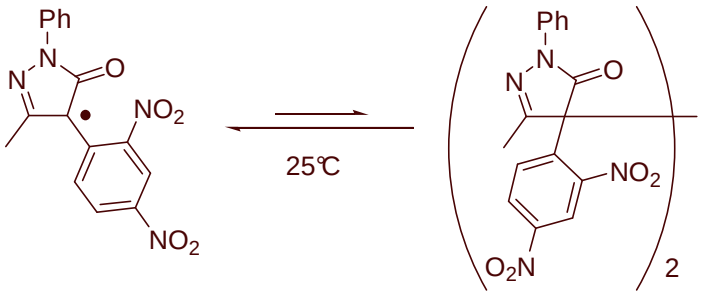


Figure 1- 9 : Dimérisation réversible du radical dihydro-pyrazolone

[7] Griller, D.; Ingold, K. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 13-19.
[8] Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, *22*, 757.
[9] Hüttel, R.; Rosner, M.; Wagner, D. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 2767-2782.

Les radicaux persistants restent cependant très réactifs vis-à-vis de l'oxygène et se recombinent facilement avec d'autres radicaux.

Afin de simplifier mon discours et d'empêcher toute ambiguïté entre les notions de « radicaux stables » et « radicaux stabilisés », j'emploierai, par la suite, de façon un peu abusive, le terme « persistant » pour définir à la fois les radicaux persistants et les radicaux stables. Je pourrais par exemple écrire qu'un radical stable est particulièrement persistant lorsque son dimère se décompose à faible température.

1.3.3. L'effet radical persistant

L'absence de réaction de dimérisation dans le cas des radicaux persistants leur confère une réactivité vis-à-vis des radicaux fugaces tout à fait particulière qui est connue sous le nom d'effet radical persistant.[10]

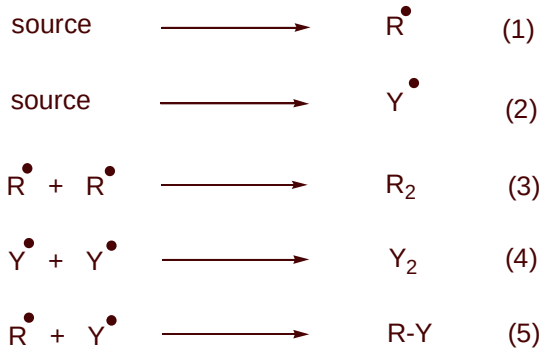


Figure 1- 10 : Réactions mises en jeu dans l'exemple considéré

Imaginons deux radicaux $R^{\cdot}$ et $Y^{\cdot}$ produits simultanément et dans les mêmes proportions, par exemple par décomposition d'un diazo R-N=N-Y. Trois réactions vont avoir lieu : la dimérisation de $R^{\cdot}$ en R_2 (étape (3), figure 1-10), la dimérisation de $Y^{\cdot}$ en Y_2 (étape (4)) et le couplage croisé des radicaux $R^{\cdot}$ et $Y^{\cdot}$ en R-Y (étape (5)). Les rendements obtenus en composés R_2, Y_2 et R-Y sont dictés par la statistique. Ils sont respectivement de 25%, 25% et 50%.

[10] Fischer, H. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3581-3610 et Zard, S.Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford Chemistry Masters, **2003**.

Considérons à présent que $Y^{\cdot}$ est persistant. L'étape (4) est alors supprimée et selon les lois de la statistique, les composés R_2 et R-Y devraient être obtenus avec des rendements respectifs de 33% et 67%. Or, il est observé expérimentalement la formation quasi-exclusive de R-Y. Comment cela est-il possible ? En début de réaction, comme prévue mathématiquement, la génération de radicaux $R^{\cdot}$ et $Y^{\cdot}$ entraîne la formation des composés R_2 et R-Y dans des proportions 1/2. Or, la disparition de radicaux $R^{\cdot}$ par réaction de dimérisation entraîne une augmentation de la concentration en radicaux $Y^{\cdot}$ dans le milieu réactionnel. Ce phénomène va alors accélérer la réaction de couplage croisé (5) au détriment de la réaction de dimérisation (3) jusqu'à atteindre un état d'équilibre où la vitesse de la réaction de couplage croisé est égale à la vitesse de génération des radicaux $R^{\cdot}$ et $Y^{\cdot}$. Dès lors, tous les radicaux $R^{\cdot}$ libérés serviront à synthétiser l'espèce R-Y, comme si la réaction de dimérisation (3) n'existait plus. Il en résulte la formation quasi-exclusive du composé R-Y.

En définitive, l'effet radical persistant est un phénomène qui assure la formation unique du composé de couplage croisé lorsque deux radicaux l'un fugace, l'autre persistant sont mis en réaction.

L'effet radical persistant bien que très intéressant, a trouvé peu d'applications dans la chimie radicalaire des petites molécules.[11] Il a cependant été largement utilisé dans le cadre de la polymérisation. Nous verrons plus en détail au chapitre 2, comment l'utilisation de l'effet radical persistant a permis de révolutionner la polymérisation radicalaire.

Dans la première partie de ce chapitre, je me suis attachée à décrire les différents types de radicaux existants (radicaux fugaces et persistants) ainsi que leurs réactivités respectives. La suite de ce chapitre va être consacrée plus particulièrement à la chimie radicalaire développée autour des radicaux fugaces pour synthétiser de petites molécules. Après avoir abordé brièvement les notions de réaction radicalaire par propagation de chaînes et par transfert d'atome, nous nous attarderons sur la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire.

[11] Quelques exemples d'application de l'effet radical persistant dans la chimie radicalaire appliquée aux petites molécules sont présentés dans le livre : Zard, S.Z. *Radical Reactions in Organic Synthesis*, Oxford Chemistry Masters, **2003**.

2. La chimie radicalaire appliquée à la synthèse de petites molécules

De manière générale, une transformation mettant en jeu des réactions radicalaires implique la succession d'étapes suivantes : la génération du radical sur le réactif, la réalisation de la (ou des) transformation(s) radicalaire(s) désirée(s) et l'élimination du caractère radicalaire. Si le radical obtenu après transformation transfère son caractère radicalaire à l'un des réactifs de départ, nous sommes en présence d'une réaction par propagation de chaîne.
Il s'agit du processus radicalaire le plus employé et je vais à présent m'attacher à le décrire plus spécifiquement.

2.1. La chimie radicalaire par propagation de chaîne

2.1.1. Principe

Le mécanisme radicalaire par propagation de chaîne comporte trois étapes (figure 1-11) :

- une étape d'amorçage qui permet de générer dans un premier temps l'espèce radicalaire. Elle se fait généralement à l'aide d'une amorce possédant une liaison fragile capable de se fragmenter homolytiquement sous l'action de la lumière ou de la chaleur. Le choix de l'amorce est conditionné par son temps de demi-vie à la température à laquelle le processus radicalaire doit se dérouler. La combinaison amorce/température permet de contrôler la vitesse à laquelle les radicaux sont produits. De plus, l'amorce est utilisée en quantité sous-stoechiométrique puisque l'espèce réactive $R^{\cdot}$ est régénérée au cours de l'étape de propagation.

- une étape de propagation au cours de laquelle a lieu une (ou plusieurs) étape de transformation radicalaire. A l'issu de cette transformation, l'obtention du produit final (R'X) permet de régénérer l'espèce réactive ($R^{\cdot}$) qui peut alors propager la chaîne.

- une étape de terminaison qui s'effectue suivant deux processus : la recombinaison ou la dismutation. Elles conduisent à des espèces non radicalaires et rompent alors la

propagation de la chaîne. Ces réactions doivent donc être limitées au maximum. Pour cela, il convient de maintenir la concentration en radicaux dans le milieu réactionnel le plus faible possible (d'où l'importance du choix de l'amorce).

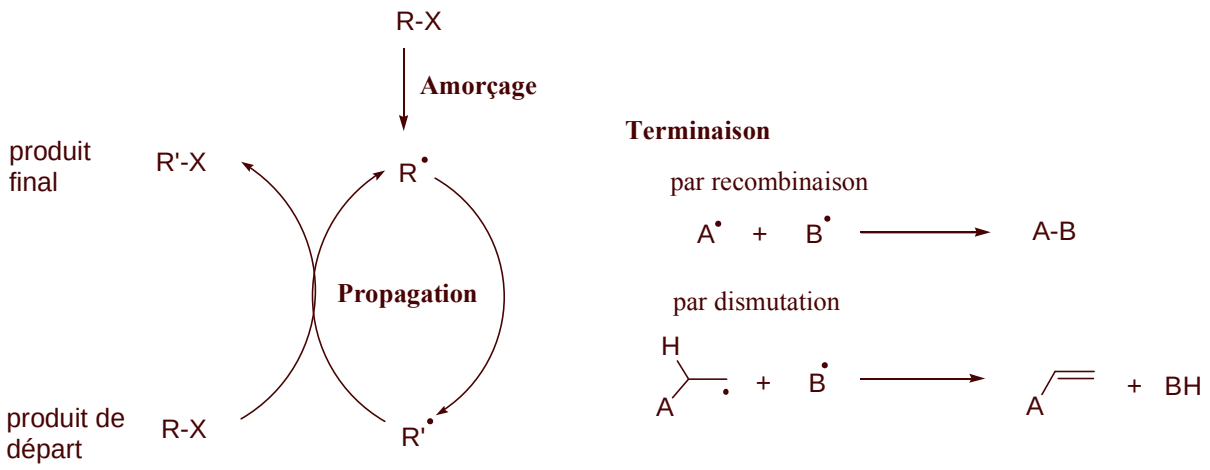


Figure 1- 11 : Mécanisme radicalaire par propagation de chaîne

2.1.2. Méthode aux hydrures d'étain

L'hydrure de tributylétain est de loin le réactif le plus communément employé en chimie radicalaire. Il permet de générer avec efficacité des radicaux via le mécanisme radicalaire par propagation de chaîne représenté ci-dessous (figure 1-12).

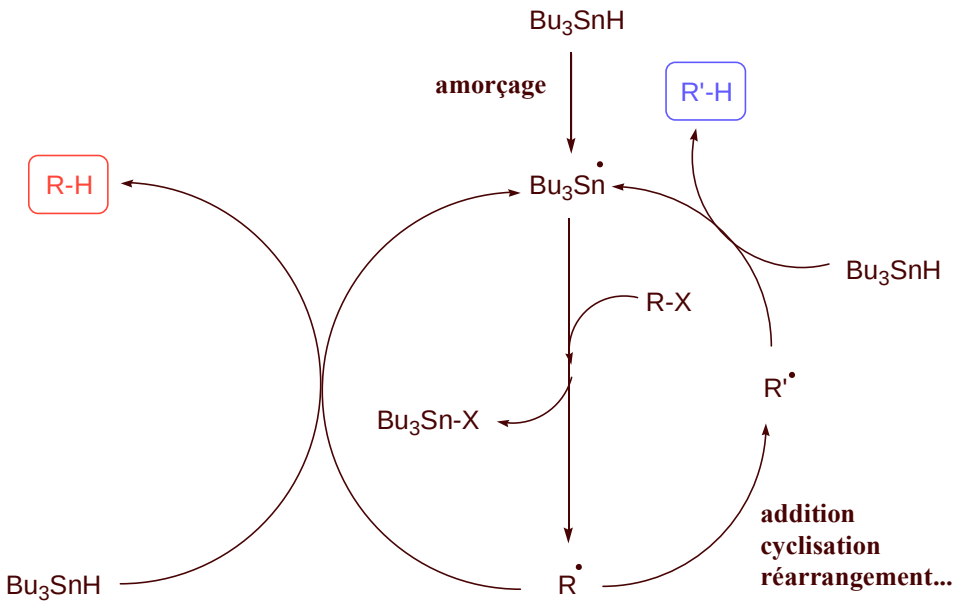


Figure 1- 12 : Mécanisme radicalaire en chaîne utilisant l'hydrure de tributylétain

Ce processus radicalaire fait intervenir dans un premier temps la formation du radical $Bu_3Sn^{\cdot}$ suite à l'abstraction de l'hydrogène de la liaison faible Sn-H par un radical issu d'une amorce.[12] Le radical stannylé réagit ensuite sur un composé R-X (où X représente une grande variété de groupes fonctionnels tels que les halogènes, les composés soufrés, séléniés ou nitrés) pour donner le radical $R^{\cdot}$. Ce dernier peut alors évoluer de deux façons différentes :

- il peut réagir prématurément avec l'hydrure de tributylétain pour fournir le composé réduit R-H et un nouveau radical stannylé qui propage la chaîne. Cette voie est fréquemment utilisée pour effectuer la réduction de composés halogénés.
- il peut être engagé dans une ou plusieurs transformations radicalaires qui mèneront à un nouveau radical $R'^{\cdot}$. Ce dernier réagira à son tour avec l'hydrure de tributylétain pour donner le produit R'-H et un radical stannylé qui propagera la chaîne.

En dehors de la grande variété de substrats pouvant être utilisés, cette méthode présente des avantages majeurs. Sa compatibilité avec un grand nombre de fonctionnalités autorise l'accès à des molécules d'une grande complexité et la forte affinité de l'étain pour les halogènes permet de générer des radicaux d'énergie et de réactivité variées tels que les radicaux alkyles, vinyles ou aryles.

Il faut noter qu'il est possible de minimiser la réduction prématurée des radicaux $R^{\cdot}$, généralement non désirée, par une addition lente de l'hydrure tout au long de la réaction. Cependant, dans le cas de transformations radicalaires complexes et cinétiquement défavorisées, cette réduction peut devenir un processus plus que compétitif. C'est en particulier le cas pour les additions intermoléculaires. Le processus ne peut alors être effectif que si l'oléfine est suffisamment activée et utilisée en très large excès.

Enfin, les dérivés d'étain sont toxiques et posent généralement des problèmes de purification, ce qui limite leur domaine d'utilisation.

2.1.3. Méthode par transfert d'atome ou de groupe

La chimie radicalaire par transfert d'atome ou de groupe consiste à transférer par propagation de chaîne, un hétéroatome ou un groupe d'atomes (X) du réactif de départ au produit final de

[12] L'amorceur utilisé est généralement l'AIBN qui possède un temps de demi-vie d'une heure à 85°C.

la réaction. Ce dernier conserve donc la fonctionnalité X. Il peut alors, à son tour, être mis en jeu dans un processus radicalaire ou ionique.
Dans le cas du transfert d'atome, cette réaction est plus connue sous le nom d'addition de Kharasch.

Le mécanisme général de ce processus est représenté sur la figure 1-13 qui suit.

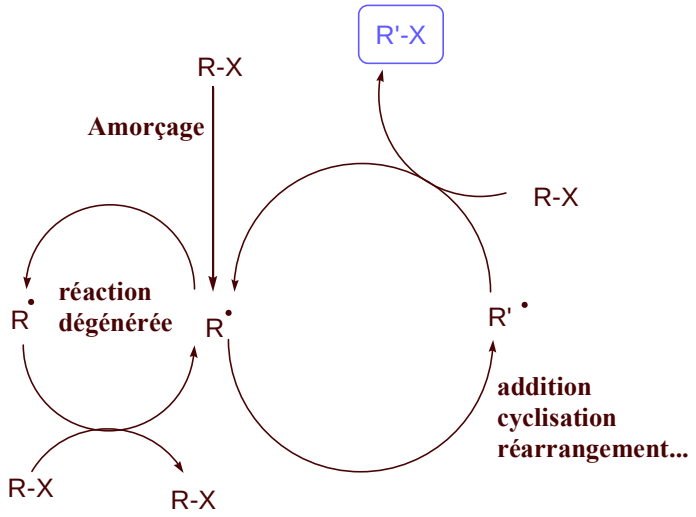


Figure 1- 13 : Mécanisme radicalaire du transfert d'atome ou de groupe

Après une étape d'amorçage, le radical R˙ peut suivre deux voies :

- il peut, d'une part, réagir sur une molécule de départ pour reformer un radical R˙ et une molécule R-X. Cette réaction est dite dégénérée et tout se passe macroscopiquement comme si elle n'avait pas lieu.
- Il peut, d'autre part, être engagé dans un certain nombre de transformations qui permettent d'accéder au radical R'˙. Ce dernier réagit avec une molécule de départ pour donner le produit R'-X final et un radical R˙ qui propage la chaîne.

L'efficacité de ce procédé est directement liée à la faiblesse de la liaison R-X. Des dérivés halogénés, surtout iodés et bromés, sont généralement employés. Ce processus est également efficace lors de l'utilisation de dérivées soufrés, séléniés et téllurés.
Parmi les dérivés soufrés utilisés dans des réactions de transfert de groupe, je vais à présent m'intéresser plus particulièrement à la chimie des xanthates.

2.2. La chimie radicalaire des xanthates

Les dithiocarbonates (figure 1-14), plus communément appelés xanthates, ont été décrits pour la première fois en 1822 par Zeise.[13]

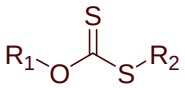


Figure 1- 14 : La fonction xanthate

Alors que leur découverte remonte à près de deux siècles, leurs propriétés chimiques ont longtemps été sous exploitées. De nos jours, les transformations ioniques impliquant les fonctions xanthates sont peu usitées, exception faite de l'élimination de Chugaev.

L'aspect radicalaire, dont il sera uniquement question dans ce manuscrit, a été plus intensément développé dans un premier temps par le Professeur Barton puis par le Professeur Zard. Barton a étudié tout particulièrement la réactivité du radical $R_1^{\cdot}$ provenant de la dissociation de la liaison O-R_1 de la fonction xanthate (figure 1-15). Le Professeur Zard, quant à lui, s'est intéressé à la réactivité du radical $R_2^{\cdot}$ provenant de la dissociation de la liaison S-R_2 de la fonction xanthate. C'est cette chimie, qui a été développée au laboratoire, que je vais à présent présenter.

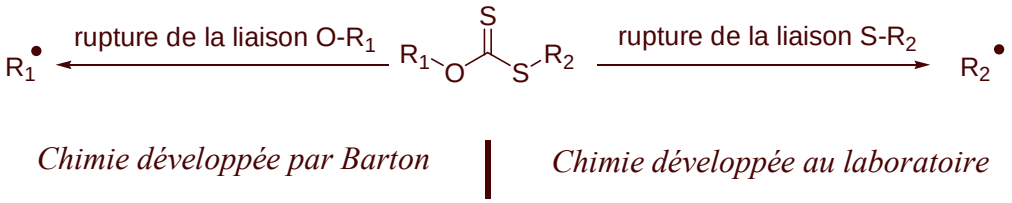


Figure 1- 15 : Deux aspects de la chimie radicalaire des xanthates

2.2.1. Mécanisme

Le mécanisme de la réaction radicalaire par transfert de xanthate est représenté sur la figure 1-16 suivante :

[13] Zeise, W.C. *J. Chem. Soc.*, **1822**, *35*, 173.

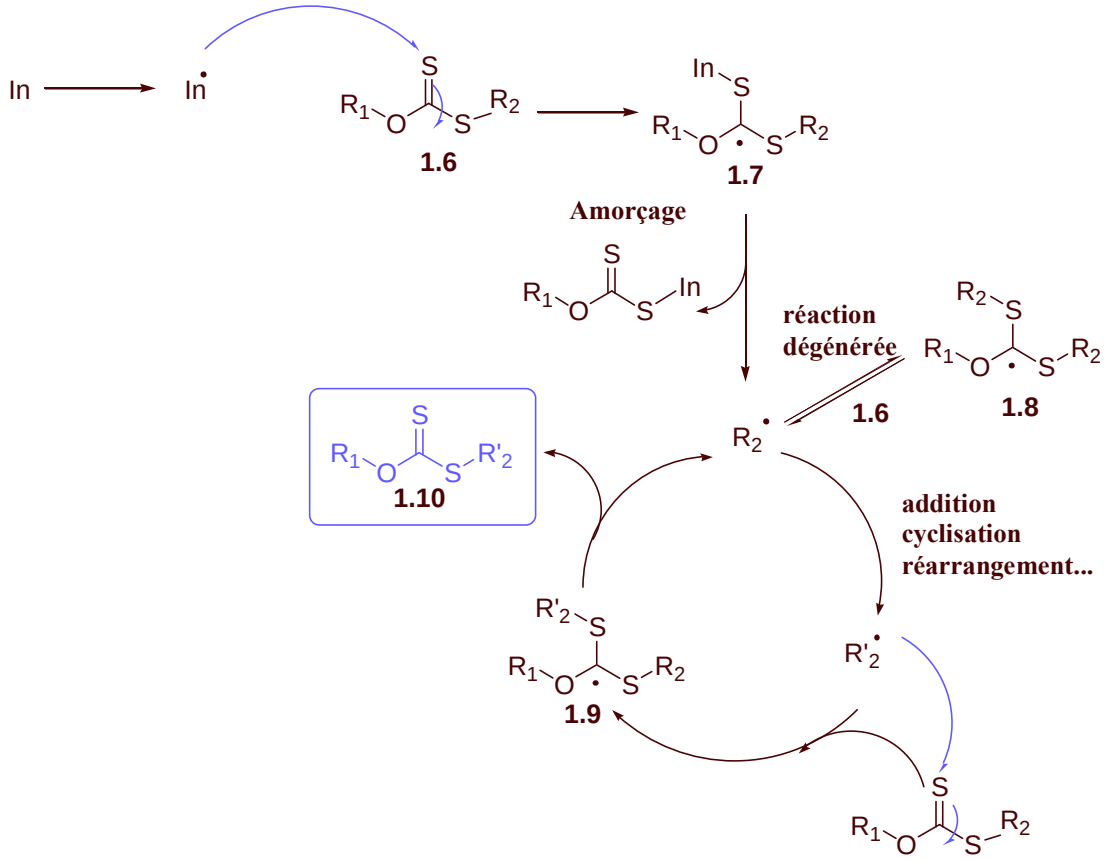


Figure 1- 16 : Mécanisme radicalaire du transfert de xanthate

L'addition d'un radical In$^{\cdot}$ issu d'une amorce sur l'atome de soufre du xanthate de départ **1.6** conduit à la formation du radical tertiaire **1.7**. Celui-ci peut alors suivre trois voies de fragmentation. La première conduit à la formation du radical In$^{\cdot}$ par rupture de la liaison S-In, la seconde conduit à la formation du radical $R_1^{\cdot}$ par rupture de la liaison O-R_1 et la dernière conduit à la formation du radical $R_2^{\cdot}$ par rupture de la liaison S-R_2. Afin d'orienter la fragmentation vers la formation de l'unique radical $R_2^{\cdot}$, certaines conditions sont nécessaires :

- Afin d'éviter la régénération du radical In$^{\cdot}$, celui-ci doit être plus haut en énergie que le radical $R_2^{\cdot}$. Cette condition est généralement remplie quand *les radicaux In$^{\cdot}$ sont primaires ou aryliques*. C'est pourquoi nous utiliserons principalement le peroxyde de lauroyle : $(CH_3(CH_2)_{10}COO)_2$ comme amorce. Il conduit à la formation des radicaux In$^{\cdot}$ de la forme $CH_3(CH_2)_{10}^{\cdot}$, particulièrement instables, rendant l'addition de ce radical sur le xanthate pratiquement irréversible.

- Afin d'éviter la formation du radical $R_1^{\cdot}$, celui-ci doit être, lui aussi, plus haut en énergie que le radical $R_2^{\cdot}$. *Cette condition est également remplie quand le groupement R_1 est par exemple primaire*. Par la suite, nous utiliserons un groupement R_1= éthyle afin d'éviter la rupture de la liaison O-R_1.

Une fois la rupture sélective de la liaison S-R_2 effectuée, le radical $R_2^{\cdot}$ peut évoluer de deux façons différentes :

- Il peut s'additionner sur la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ pour donner le radical tertiaire **1.8** qui fragmente pour régénérer le radical $R_2^{\cdot}$ et le xanthate de départ. Les produits de fragmentation étant identiques aux réactifs, la réaction est par conséquent dégénérée. Au niveau macroscopique, tout se passe comme si cette voie n'existait pas.
- Il peut réaliser une ou plusieurs transformations radicalaires générant un nouveau radical $R'_2^{\cdot}$.

Le radical $R'_2^{\cdot}$ attaque à son tour la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ pour donner le radical tertiaire **1.9** qui peut, dès lors, fragmenter selon deux voies conduisant respectivement à la libération du radical $R_2^{\cdot}$ ou $R'_2^{\cdot}$. La fragmentation favorisée étant celle qui conduit au radical le moins haut en énergie, *la chaîne radicalaire ne sera efficace, que si $R_2^{\cdot}$ est plus stable que $R'_2^{\cdot}$* . Si cette condition est respectée, la fragmentation de la liaison R_2-S du radical **1.9** libère à la fois le produit d'addition **1.10** et un nouveau radical $R_2^{\cdot}$ qui propage la chaîne.

Globalement, la réaction revient donc à réaliser le transfert de la fonction xanthate du groupe R_2 vers le nouveau groupe R'_2, obtenu après transformation radicalaire (schéma 1.17).

Figure 1- 17 : Bilan de la réaction radicalaire par transfert de xanthate

2.2.2. Avantages de la chimie des xanthates

La méthode que je viens de décrire présente, d'un point de vue synthétique, un grand nombre d'avantages sur les méthodes utilisées traditionnellement en chimie radicalaire. Ces avantages sont les suivants :

- Elle n'utilise pas de métaux lourds et toxiques.
- Les xanthates de départ sont facilement accessibles. Ils sont généralement obtenus par déplacement d'un halogène par un sel de xanthogénate commercial (K^+ $^-SC(S)OEt$).
- Elle est facile à mettre en œuvre puisqu'il suffit de mettre les réactifs au reflux d'un solvant sous atmosphère inerte et d'additionner l'amorce radicalaire adéquate.
- L'absence de réactions de compétition, par comparaison avec la méthode aux hydrures d'étain, permet de travailler à des concentrations élevées.
- La dégénérescence du système permet de réaliser des réactions difficiles et notamment des réactions d'addition intermoléculaire sur des oléfines non activées.
- Le produit de la réaction possède toujours la fonction xanthate. Il peut dès lors être impliqué dans de nouvelles séquences radicalaires. Il est également possible de fonctionnaliser davantage ce produit en utilisant la chimie ionique du soufre.

Il n'est donc pas étonnant que cette chimie ait été appliquée à la synthèse d'un grand nombre de composés naturels ou biologiquement actifs. Je vais à présent illustrer le potentiel de la chimie radicalaire des xanthates à l'aide de deux exemples.

2.2.3. Applications en synthèse

✓ Synthèse totale de la matrine

L'application la plus impressionnante de la chimie radicalaire des xanthates concerne la synthèse totale de la matrine réalisée par Annie Liard et Béatrice Sire[14] (figure 1-18).

[14] Boiteau, L.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S.Z. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1128-1131.

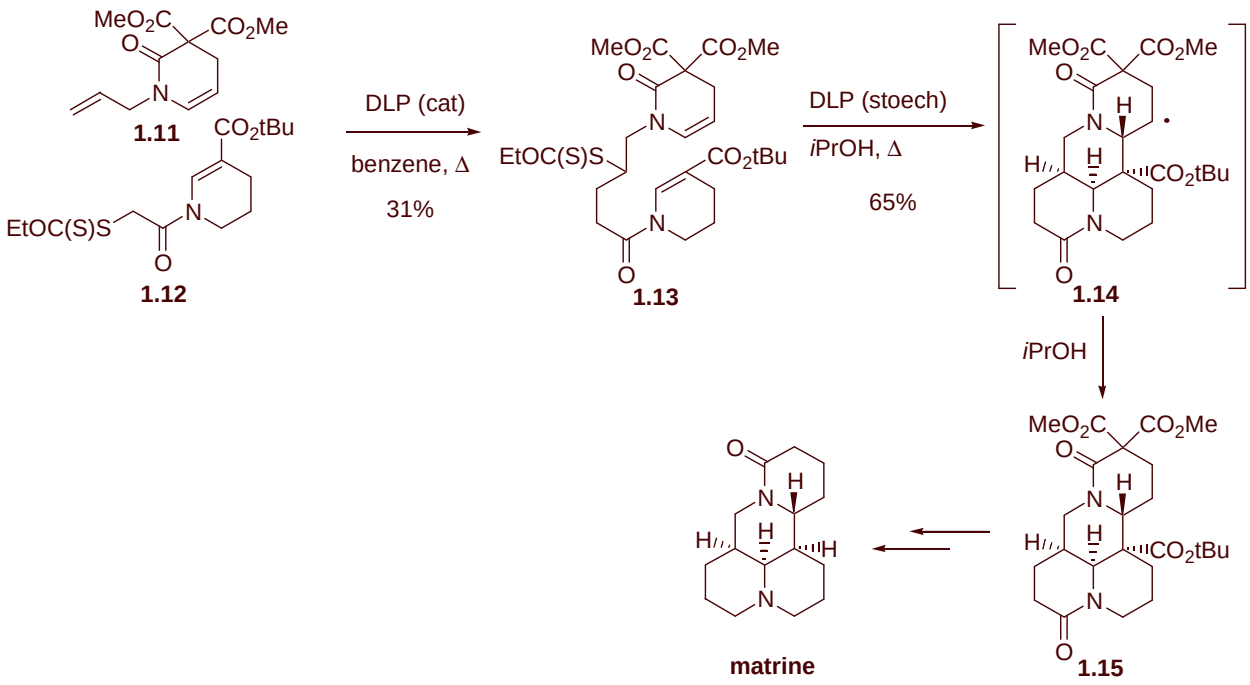


Figure 1- 18 : Synthèse de la matrine

Le squelette de la matrine a été obtenu en deux étapes : une addition intermoléculaire de **1.11** sur **1.12** permet de synthétiser le xanthate **1.13** intermédiaire ; elle est suivie par deux cyclisations en cascade conduisant au radical **1.14.** Ce dernier arrache finalement un hydrogène au solvant et le composé **1.15**, précurseur de la matrine, est obtenu.

Cette synthèse est remarquable puisqu'elle regroupe : une addition intermoléculaire sur une oléfine non activée, une addition intramoléculaire (en cascade) stéréocontrôlée et enfin une réduction du radical final par l'isopropanol.

✓ <u>Application à la synthèse de la pleuromutiline</u>

Une autre application a été réalisée plus récemment par Francois Pautrat dans le cadre de la synthèse totale de la pleuromutiline.[15] L'étape clé de cette synthèse est la formation réputée complexe d'un cycle à 8 chaînons par cyclisation intramoléculaire d'un xanthate. Elle permet alors d'accéder au squelette tricyclique de ce composé naturel (figure 1-19).

[15] Bacqué, E. ; Pautrat, F. ; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3, 325-328.

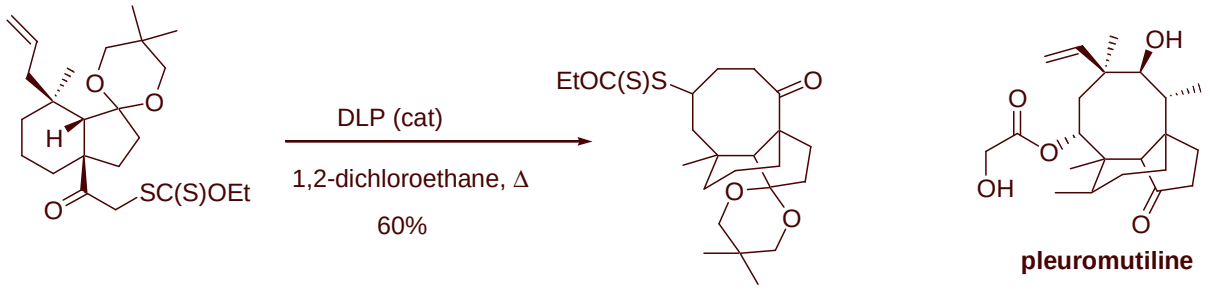


Figure 1- 19 : Formation du squelette tricyclique de la pleuromutiline

La chimie radicalaire par transfert de xanthate s'avère donc être une méthode très efficace pour former de manière intramoléculaire ou intermoléculaire des liaisons C-C. Les deux exemples que je viens de présenter témoignent de son immense potentiel synthétique et l'on peut affirmer sans prétention, qu'aucune autre méthode radicalaire ne permet à l'heure actuelle une telle variété de transformations.

Au cours de la partie qui va suivre, je vais m'attacher à illustrer davantage le potentiel synthétique de la chimie radicalaire des xanthates à l'aide d'un exemple. Nous allons alors voir plus en détail comment cette chimie peut permettre de synthétiser de nouvelles structures 1,2-diones et comment ces dernières peuvent être utilisées dans le but d'obtenir des composés hétérocycliques originaux.

3. La chimie radicalaire des xanthates comme voie d'accès à de nouvelles structures 1,2-diones et application à la synthèse d'hétérocycles azotés

3.1. La structure 1,2-dione

3.1.1. Description

Une 1,2-dione est une fonction chimique possédant deux groupements carbonyles en α l'un de l'autre. Il en existe deux formes : les glyoxales pour lesquels l'une des fonctions carbonyles est un aldéhyde et les diones pour lesquelles les deux fonctions carbonyles sont des cétones. (figure 1-20)

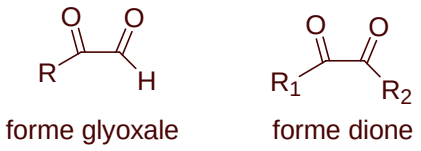


Figure 1- 20 : La fonction 1,2-dione

Il existe deux modes principaux pour la synthèse de telles structures. Le premier consiste à oxyder la position α d'une cétone préexistante (étape (1), figure 1-21). Les réactifs les plus couramment utilisés sont l'oxyde de sélénium ou le permanganate de potassium.

Le second consiste à oxyder une triple liaison au permanganate de potassium. Les deux fonctions carbonyles sont alors générées en même temps (étape (2), figure 1-21).

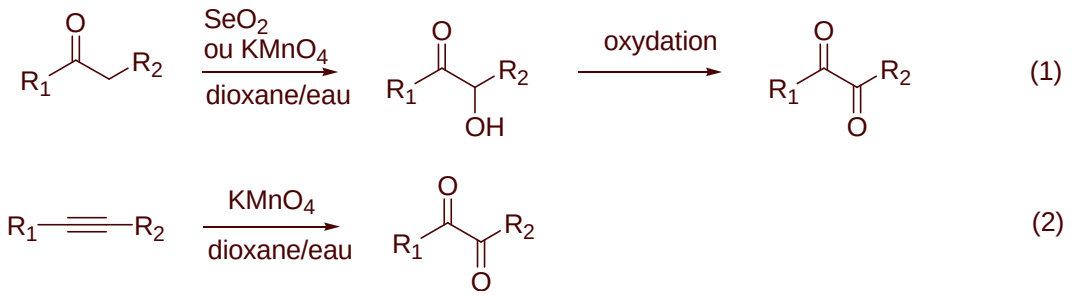


Figure 1- 21 : Synthèse de 1,2-diones

Les fonctions carbonyles présentes dans les 1,2-diones sont beaucoup plus électrophiles et donc plus réactives que les fonctions carbonyles classiques de part la présence d'un groupement électroattracteur en α. Dès lors, toutes les transformations chimiques réalisées sur les fonctions carbonyles, telles que les additions nucléophiles ou les réactifs de Friedel et Crafts, peuvent être effectuées sur les 1,2-diones avec davantage encore d'efficacité. De plus, une fois cette transformation réalisée, le composé porte toujours une fonction carbonyle et peut alors subir d'autres modifications.

Un composé portant une fonction 1,2-dione est donc un formidable intermédiaire de synthèse puisqu'il permet de substituer deux positions adjacentes d'une même molécule.

Cette propriété a été appliquée à la synthèse de molécules portant un noyau imidazole ou pyrazine.

3.1.2. Synthèse de noyaux imidazoles[16]

Les noyaux imidazoles sont des cycles aromatiques à 5 chaînons portant deux atomes d'azote en positions 1 et 3 (figure 1-22). Lorsque R_1 et R_2 font partie du même noyau aromatique, on parle d'une structure benzimidazole.

Figure 1- 22 : Le noyau imidazole

Les composés possédant un noyau imidazole sont très largement utilisés dans l'industrie pharmaceutique pour leur activité antifongique.[17]

Ces structures sont généralement synthétisées par action d'une diamine sur un acide carboxylique, un ester ou un orthoester (figure 1-23).

Figure 1- 23 : Synthèse d'une benzimidazole par addition d'une diamine sur un acide carboxylique

Cependant ils peuvent également être synthétisés suivant la méthode développée par Radziszewski[18] qui consiste à condenser de l'ammoniaque sur un aldéhyde et un système 1,2-dione (figure 1-24).

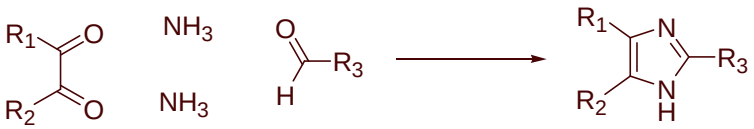


Figure 1- 24 : Synthèse de Radziszewski des imidazoles

[16] Pour une revue sur le noyau imidazole voir Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriver, E.F.K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol 3, 77-220.
[17] Ogata, M.; Matsumoto, H.; Takahashi, K.; Shimizu, S.; Kida, S.; Murabayashi, A.; Shiro, M.; Tawara, K. *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1054-1068.
[18] Hofman, K. *The chemistry of heterocyclic compounds*, *Part I, Imidazole and derivatives,* Interscience Publishers Inc., New York, **1953**.

C'est par ce biais que nous comptions, au début de cette étude, synthétiser de tous nouveaux composés portant un noyau imidazole.

3.1.3. Synthèse de noyaux pyrazines[19]

Les noyaux pyrazines sont des cycles aromatiques à 6 chaînons portant deux atomes d'azote en positions 1 et 4 (figure 1-25). Lorsque R_1 et R_2 font partie du même noyau aromatique, on parle alors d'une structure quinoxaline.

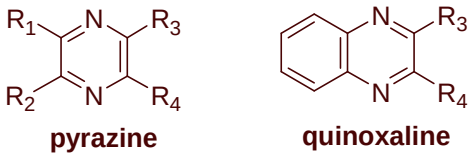


Figure 1- 25 : Le noyau pyrazine

Ces structures sont présentes dans un grand nombre de composés naturels et biologiquement actifs. Il est notamment possible de citer la (+)-septorine (**1.16**, figure 1-26) qui est un produit naturel. Le composé **1.17** [20] est un agoniste sélectif du récepteur muscarinique M_1, impliqué dans le développement de la maladie d'Alzeimer. La molécule **1.18** [21] est un antagoniste sélectif du récepteur adénosique humain A_1 et pourrait, par exemple, être envisagé dans le traitement de l'arythmie cardiaque.

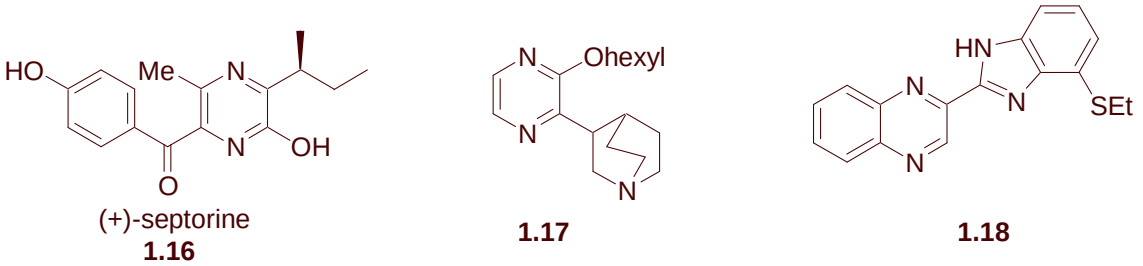


Figure 1- 26 : Quelques exemples de composés portant un noyau pyrazine

[19] Pour une revue sur le noyau pyrazine voir Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriver, E.F.K. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, Vol 6, 233-278.
[20] Ward, J.; Merrit, L.; Calligaro, D.; Bymaster, F.; Shannon, H.; Sawyer, B.; Mitech, C.; Deeter, J.; Peters, S. et coll. *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 3469-3481.
[21] Novellino, E.; Cosimelli, B.; Ehlardo, M.; Greco, G.; Iadanza, M.; Lavecchia, A.; Rimoli, M.G.; Sala, A.; Da Settima, A.; Primofiore, G. et coll. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 8253-8260.

Récemment, une équipe de chercheurs a montré que la Varenicline (**1.19**, figure 1-27) était un agoniste partiel du récepteur nicotinique α4β2 et proposait son utilisation pour atténuer l'effet de manque lié au sevrage tabagique.[22] Le motif quinoxaline de la Varenicline est obtenu par réduction des deux fonctions nitro de **1.20** en deux fonctions amines, suivi par la condensation de cette diamine sur le glyoxal.

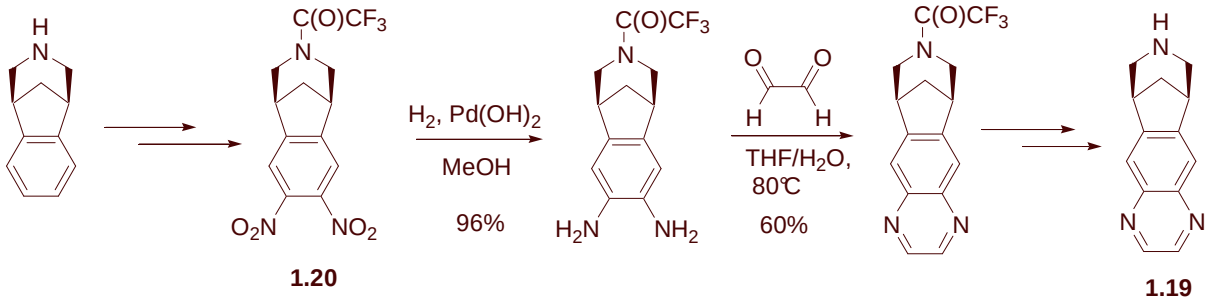


Figure 1- 27 : Synthèse de la Varenicline

3.2. Synthèse de nouvelles diones

Les composés portant un groupement 1,2-dione sont donc, aux vues de ces données, d'excellents précurseurs de molécules biologiquement actives. Cependant, certaines d'entre elles demeurent difficiles d'accès par le biais de la chimie ionique. Dès lors nous avons décidé d'appliquer la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse de telles structures.

Nous nous sommes intéressés à deux xanthates en particulier : **1.21-js** qui présente une fonction aldéhyde protégée et **1.22-js** qui présente une fonction cétone protégée (figure 1-28).

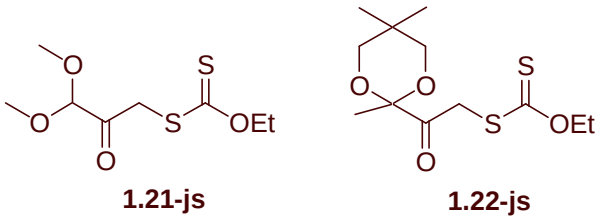


Figure 1- 28 : Structure des deux xanthates utilisés

Cette étude a été réalisée en collaboration avec Julien Sançon, à l'époque chercheur post-doctoral au laboratoire. C'est notamment lui qui a effectué la synthèse de ces deux xanthates.

[22] Coe, J.W.; Brooks, P.R.; Vetelino, M.G.; Wirtz, M.C.; Arnold, E.P.; Huang, J.; Sands, S.B.; Davis, T.I.; Lebel, L.A.; Fox, C.B. et coll. *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 3474-3477.

3.2.1. Préparation des xanthates

✓ Synthèse de **1.21-js**

Le xanthate **1.21-js** a été synthétisé en trois étapes à partir de l'aldéhyde pyruvique commercial (figure 1-29). Dans un premier temps, la fonction aldéhyde est protégée sous sa forme diméthyle acétal par traitement au chlorure de triméthylsilane dans le méthanol. Le composé **1.23-js** alors obtenu est ensuite bromé en **1.24-js** au *N*-bromosuccinimide via la formation d'un intermédiaire éther d'énol silylé. Enfin, l'atome de brome de **1.24-js** est substitué par un groupement xanthate par addition du sel de xanthogénate de potassium. Le xanthate **1.21-js** est alors obtenu avec un rendement global de 36 % sur ces trois étapes.

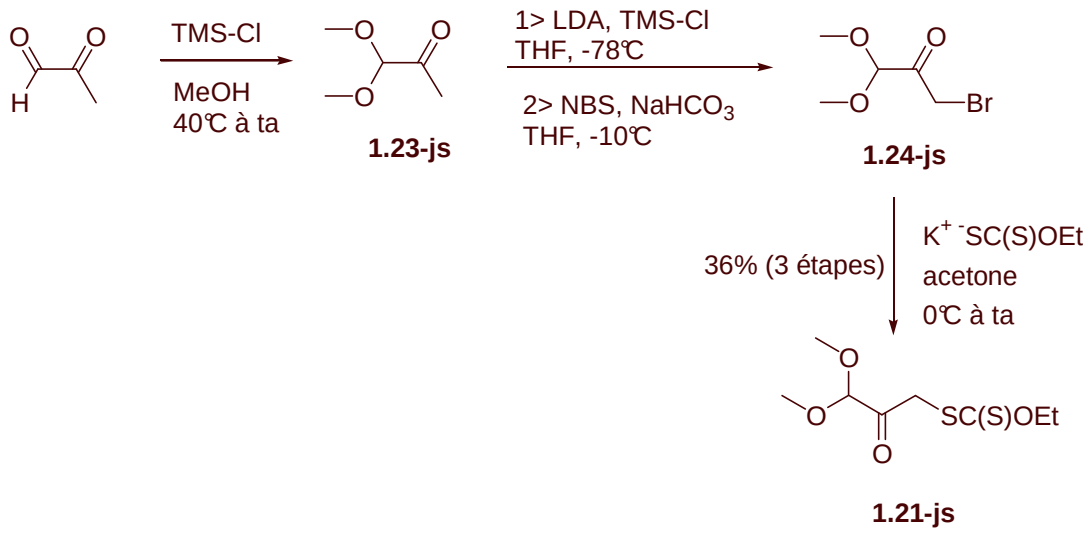


Figure 1- 29 : Synthèse de 1.21-js

✓ Synthèse de **1.22-js**

Le xanthate **1.22-js** a été synthétisé en trois étapes à partir de la 2,3-butanedione commerciale (figure 1-30). Dans un premier temps, l'une des fonctions cétones de la butanedione est protégée sous la forme d'un dioxolane par traitement au 2,2-diméthyl-1,3-propanediol en présence d'amberlyst 15.[23] Le composé **1.25-js** alors obtenu est ensuite bromé en **1.26-js** au dibrome en présence de chlorure d'aluminium (III). Pour finir, l'atome de brome de **1.26-js**

[23] Il s'agit d'une résine échangeuse d'ions, acide.

est substitué par un groupement xanthate par addition du sel de xanthogénate de potassium. Le xanthate **1.22-js** est alors obtenu avec un rendement global de 32 % sur ces trois étapes.

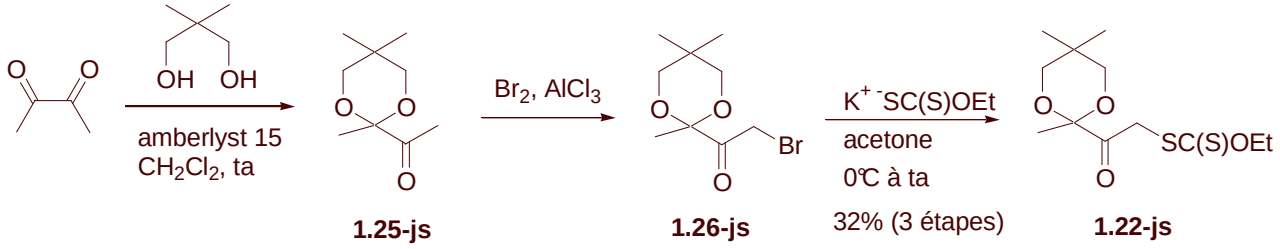


Figure 1- 30 : Synthèse de 1.22-js

3.2.2. Addition radicalaire sur des oléfines

Ces deux xanthates ont par la suite été mis en réaction en présence de diverses oléfines au reflux du 1,2-dichloroéthane, préalablement dégazé. L'amorce radicalaire employée est le peroxyde de lauroyle (DLP) qui possède un temps de demi-vie de 1h30 environ à 80°C. Dans chacun de ces cas, il est utilisé en quantité sous-stoechiométrique (figure 1-31).

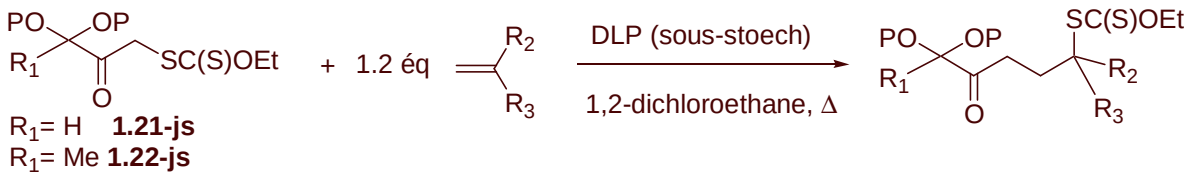
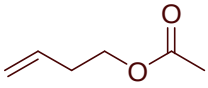
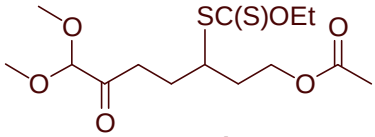
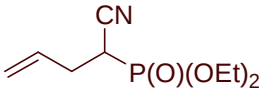
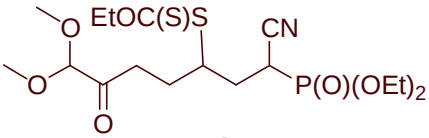
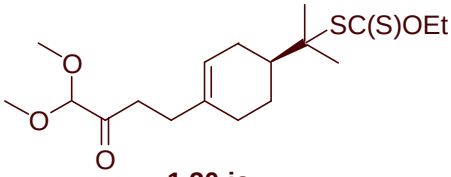
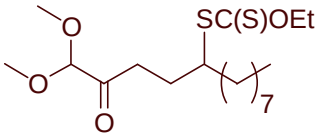
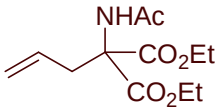
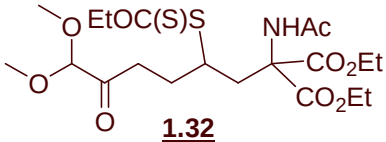
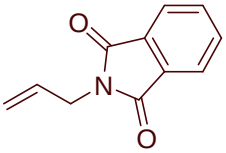
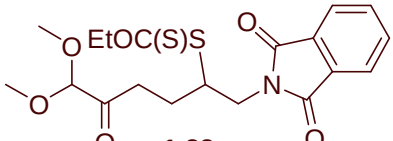
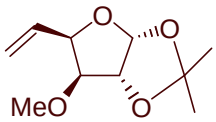
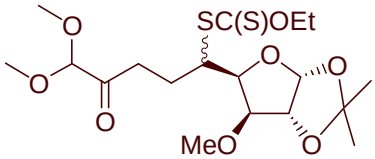


Figure 1- 31 : Addition radicalaire de 1.21-js et 1.22-js sur diverses oléfines

Le tableau suivant présente l'ensemble des résultats obtenus :

Xanthate de départ	Oléfine	Produit Obtenu	DLP utilisé (%)	Rendement (%)
SC(S)OEt **1.21-js**		EtOC(S)S **1.27-js**	10	84

1.21-js		 **1.28-js**	12	75
1.21-js		 **1.29-js**	16	63
1.21-js		 **1.30-js**	17	73
1.21-js		 **1.31**	18	70
1.21-js		 **1.32**	25	68
1.21-js		 **1.33**	25	68
1.21-js		 **1.34**	30	78

1.21-js		EtOC(S)S **1.35**	25	66
SC(S)OEt **1.22-js**		SC(S)OEt **1.36**	10	73
1.22-js		SC(S)OEt **1.37**	12	81

Nous remarquons que les xanthates **1.21-js** et **1.22-js** s'additionnent avec de bons rendements sur un panel varié d'oléfines. Cela permet d'accéder à un grand nombre de nouvelles structures diones. Ils s'additionnent à la fois sur des oléfines activées telle que le pivalate de vinyle (synthèse de **1.27-js** et de **1.36**) que sur des oléfines non activées comme le 1-décène (synthèse de **1.31** et de **1.37**).

Nous sommes également parvenus à additionner **1.21-js** sur des oléfines disubstituées portées par des structures bicycliques complexes telles que le β-pinène (synthèse de **1.30-js**) et le norbornène (synthèse de **1.35**).

Enfin, les conditions extrêmement douces de cette addition radicalaire donnent accès à des composés portants des groupements fonctionnels variés. Nous remarquons notamment la synthèse de :

- **1.29-js** portant une fonction phosphonate. Ce composé est alors susceptible de réagir par la suite via une réaction de Wittig-Horner.
- **1.33** portant une fonction amine protégée.
- **1.32** qui est un précurseur d'acide aminé.
- **1.34** qui contient une structure dérivée du glucose.

Ces deux derniers adduits sont tout particulièrement intéressants car les acides aminés ainsi que les sucres sont des substrats particulièrement étudiés pour leurs activités biologiques.

Bien entendu, comme c'est le cas de toutes les réactions par transfert de groupe, l'ensemble de ces composés portent également la fonction xanthate. Ils peuvent donc être fonctionnalisés davantage, soit en les faisant réagir de nouveau sur une oléfine, soit en utilisant la chimie ionique du soufre.
Si la présence de ce groupement n'est pas désirée, il peut être réduit de façon efficace comme nous allons le voir à présent.

3.2.3. Réduction de la fonction xanthate

Il existe deux méthodes permettant de réduire une fonction xanthate (figure 1-32).

La première (méthode A), qui est également la plus classique, nécessite l'emploi d'un équivalent d'hydrure de tributylétain et d'une amorce : l'AIBN.
La seconde (méthode B), développée plus récemment au laboratoire,[24] nécessite l'emploi d'une quantité sub-stoechiométrique de peroxyde de lauroyle, comme amorce radicalaire. L'isopropanol joue, dans ce cas, le rôle de donneur d'hydrogène.

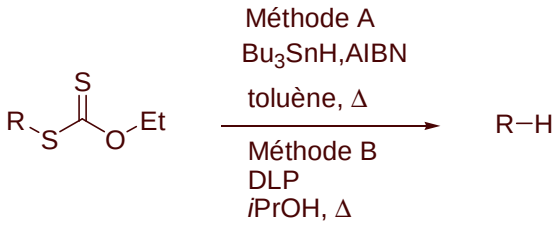
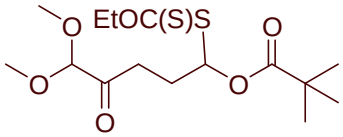
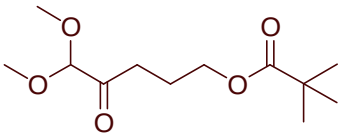
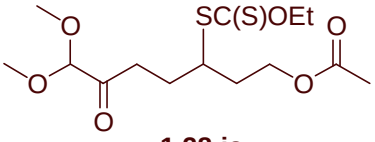
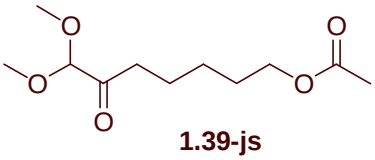
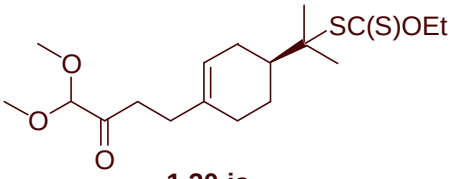
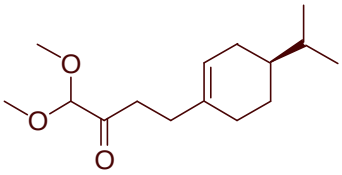
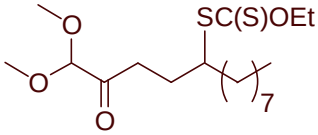
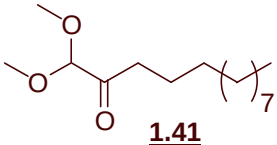
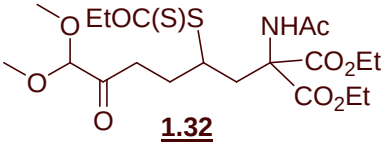
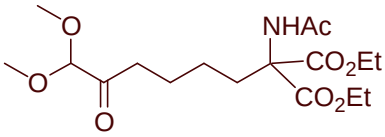
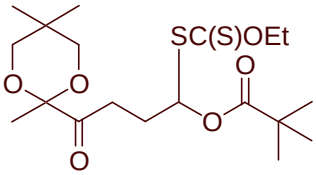
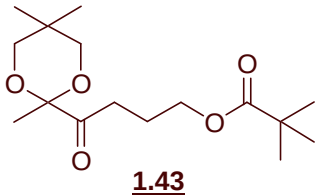


Figure 1- 32 : Réduction de la fonction xanthate

Le tableau suivant présente l'ensemble des résultats obtenus :

[24] Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *33*, 5877-5880.

Xanthate de départ	Composé réduit	Rendement Méthode A (%)	Rendement[25] Méthode B (%)
 **1.27-js**	 **1.38**	90	98
 **1.28-js**	 **1.39-js**	59	
 **1.30-js**	 **1.40-js**	92	
 **1.31**	 **1.41**	86	
 **1.32**	 **1.42**		59 (70)
 **1.36**	 **1.43**	81	80

[25] Le rendement entre parenthèse représente le rendement corrigé de la réaction. Il prend en compte, la quantité de réactif de départ récupérée lorsque la réaction s'est avérée incomplète.

Les rendements obtenus avec chacune de ces deux méthodes sont bons voire très bons. La méthode B, à l'isopropanol constitue donc une bonne alternative à l'utilisation des hydrures d'étain, toxiques, pour la réduction de la fonction xanthate. Il faut également remarquer que les substrats obtenus, malgré la présence d'une fonction acétal, résistent bien au caractère légèrement acide de cette réduction (du fait de la formation d'acide laurique).

Le rendement modéré obtenu lors de la synthèse de **1.39-js** s'explique par la déprotection partielle de la fonction alcool. 29% du produit déacétylé a également été isolé au cours de cette réaction.

3.2.4. Cyclisation sur un aromatique

Une réaction intéressante que rend possible l'utilisation de la chimie radicalaire des xanthates, est la cyclisation d'un radical sur un noyau aromatique. Cette propriété a déjà été appliquée au laboratoire à la synthèse d'un grand nombre de tétralones[26] et d'indolines.[27] Ces structures sont particulièrement intéressantes car elles sont contenues dans un grand nombre de composés biologiquement actifs. La plupart des indoles (dont les indolines sont des précurseurs) ont, par exemple, un effet reconnu sur le système nerveux central et représente donc un substrat de choix pour l'industrie pharmaceutique.

Le mécanisme de cette cyclisation est représenté sur la figure 1-33. Il a lieu en deux étapes.
Dans un premier temps, le xanthate **1.44**, mis en présence d'une quantité sous-stoechiométrique d'amorce radicalaire (DLP), s'additionne sur une *N*-allylaniline ou un allyl phényl éther pour donner l'intermédiaire **1.45**. Un nouvel ajout d'amorceur sur l'adduit **1.45** provoque la formation du radical **1.46** qui s'additionne sur le noyau aromatique pour donner un nouveau radical. Ce dernier est oxydé par le peroxyde de lauroyle en **1.47** et se réaromatise finalement en **1.48**.
A la vue de ce mécanisme, il est indispensable d'introduire, au cours de la deuxième étape une quantité sub-stoechiométrique de peroxyde de lauroyle.

[26] Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1759-1762.
[27] Ly, T.M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2533-2536.

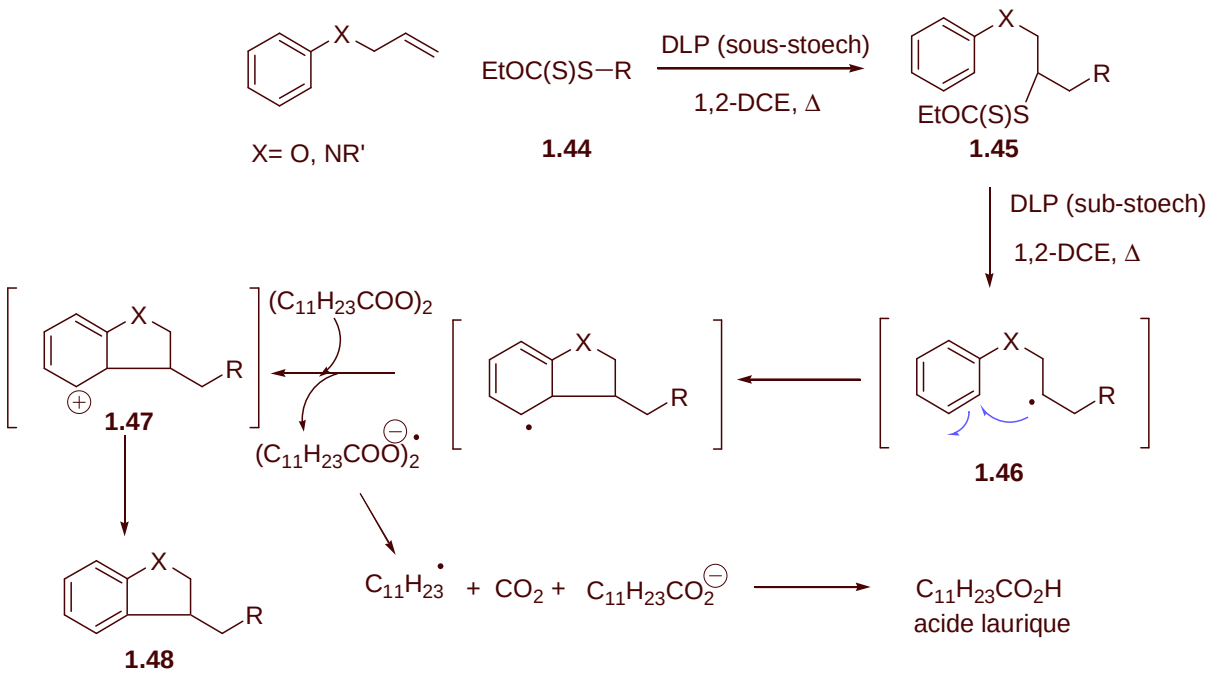
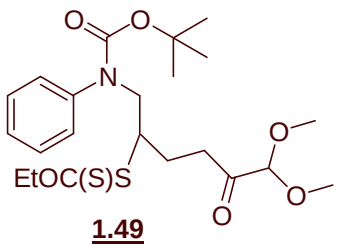
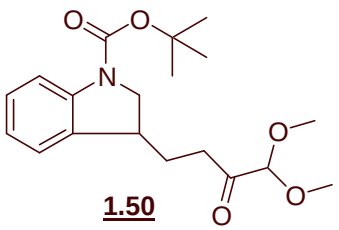


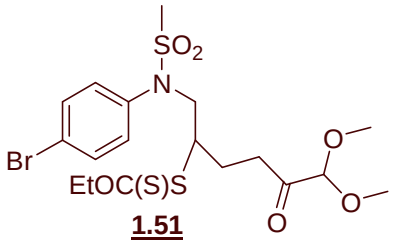
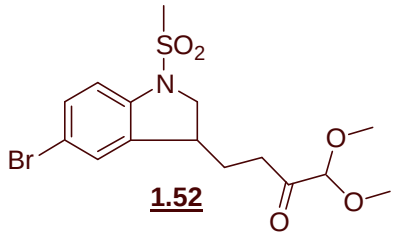
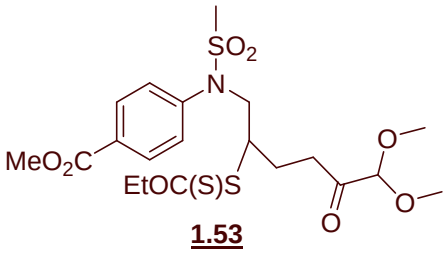
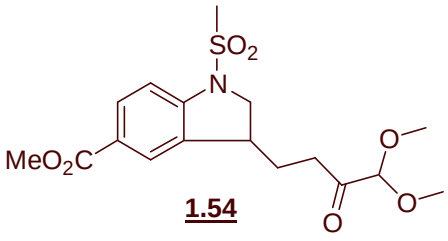
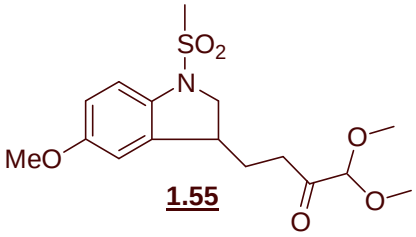
Figure 1- 33 : Addition radicalaire d'un xanthate sur un aromatique

Cette réaction peut-être effectuée soit en deux étapes comme indiqué sur cette figure soit en processus « one pot » qui ne nécessite pas l'isolement de l'adduit intermédiaire **1.45**. Il est cependant conseillé d'ôter l'oléfine en excès afin d'éviter la réalisation de réactions parasites.

Nous avons désiré appliquer cette méthodologie à la synthèse d'indolines originales, fonctionnalisées par un groupement dione.

Le tableau suivant présente l'ensemble des résultats obtenus :

Adduit intermédiaire isolé	Produit de cyclisation sur l'aromatique	DLP (%)	Rendement global (%)
 **1.49**	 **1.50**	25 puis 120	70

 **1.51**	 **1.52**	45 puis 140	52
 **1.53**	 **1.54**	45 puis 140	59
	 **1.55**	180	38

Les indolines ont été synthétisées avec de très bons rendements compte tenu de la complexité du processus. Celui-ci est cependant un peu moins bon lorsque l'addition radicalaire et la cyclisation sur l'aromatique sont réalisées « one pot » (composé **1.55**).

L'étape de cyclisation est particulièrement efficace que nous travaillions avec un aromatique activé par un groupement donneur (**1.55**) ou attracteur (**1.54**), ou non activé (**1.50**). Il a également été possible de synthétiser une indoline portant un atome de brome (**1.52**) qui pourrait, par la suite, être fonctionnalisée davantage via des réactions de couplage croisé par exemple.

L'ensemble des réactions que je viens de présenter : addition radicalaire sur des oléfines, réduction de la fonction xanthate et cyclisation radicalaire sur des aromatiques, nous ont permis de synthétiser des structures variées et nouvelles portant la fonction 1,2-dione. Nous

allons à présent utiliser la réactivité de cette fonction pour préparer divers composés hétérocycliques azotés.

3.3. Synthèse d'hétérocycles azotés

3.2.1. Premier essai

Le premier essai de condensation de l'une de ces diones sur une diamine a été réalisé par Julien Sançon. Pour cela, il a mis en réaction la dione **1.39-js** en présence de 1,2-phénylène diamine et d'une quantité catalytique d'APTS (figure 1-34). Après une heure de chauffage au reflux du toluène, et contrairement à toute attente, aucune quinoxaline **1.56** n'est obtenue. A la place, Julien Sançon observe la formation quantitative du benzimidazole **1.57-js**.

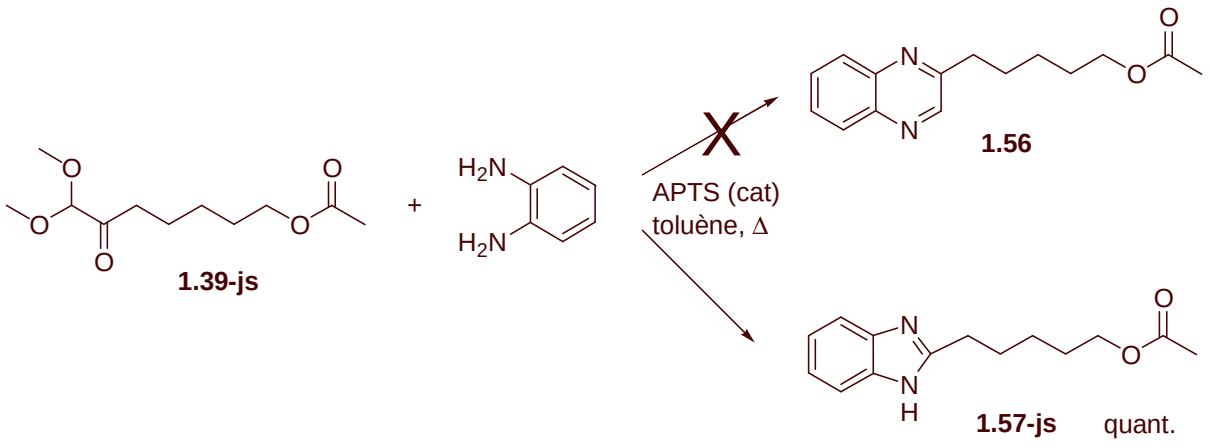


Figure 1- 34 : Synthèse inattendue d'un benzimidazole

Un cas similaire est rapporté dans la littérature par Pritchard[28] où l'addition de la 1,2-phénylène diamine sur un système tricarbonylé au reflux de l'éthanol ne conduisait pas à la formation d'une quinoxaline mais à celle d'un benzimidazole (figure 1-35).

[28] Adlington, R.; Baldwin, J.; Catterick, D.; Pritchard, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1*, **2001**, 668-679.

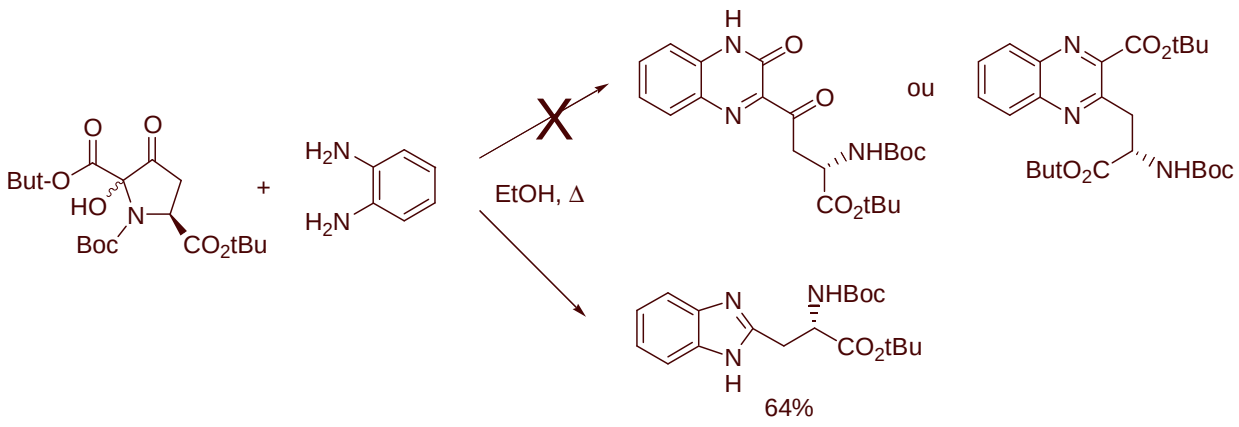


Figure 1- 35 : Synthèse inattendue d'un benzimidazole par Pritchard

Pritchard propose alors le mécanisme suivant pour expliquer ce phénomène (figure 1-36). Selon lui, les deux atomes d'azote de la 1,2-phénylène diamine se condensent sur la même fonction carbonyle de **1.58** pour donner le composé spirocyclique **1.59**. La présence d'une fonction ester en α de la jonction de cycle provoque son ouverture via la formation du benzimidazole **1.60**.

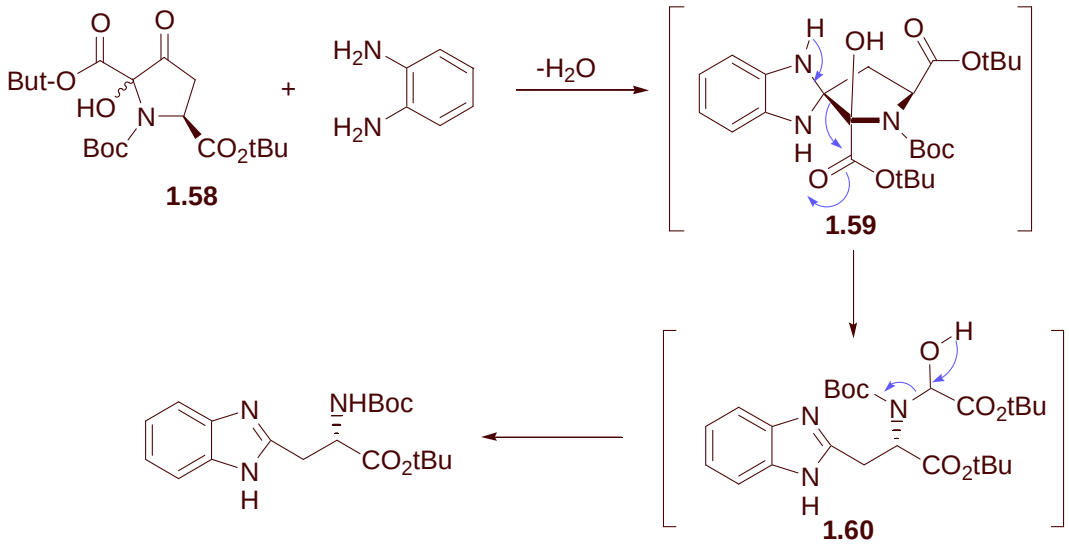


Figure 1- 36 : Mécanisme proposé par Pritchard

Un mécanisme aussi direct n'est cependant pas envisageable dans notre cas car nous ne disposons pas d'un bon groupe partant en α de la fonction carbonyle. Nous proposons alors un mécanisme légèrement différent (figure 1-37).

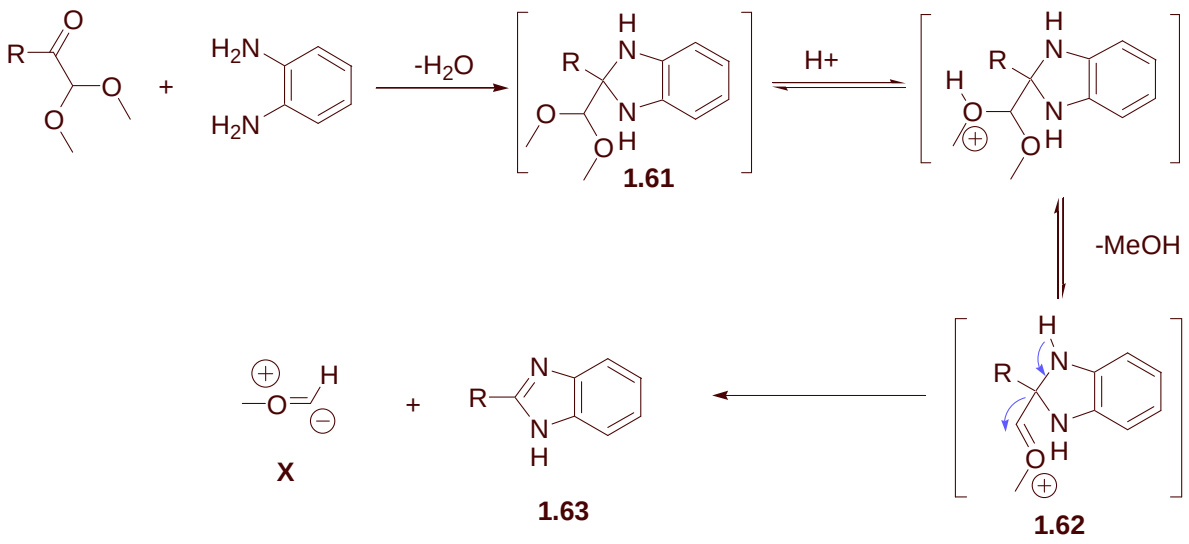


Figure 1- 37 : Mécanisme proposé pour expliquer la formation du benzimidazole

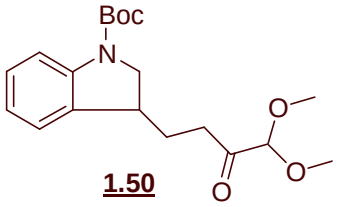
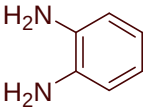
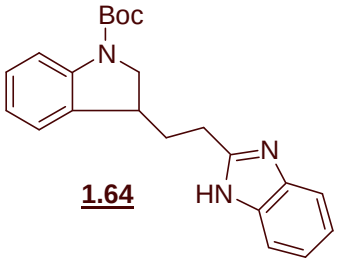
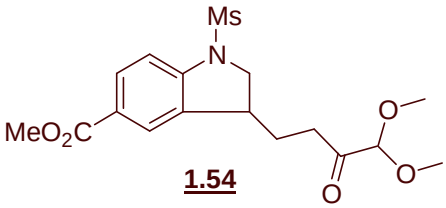
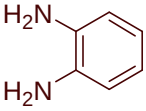
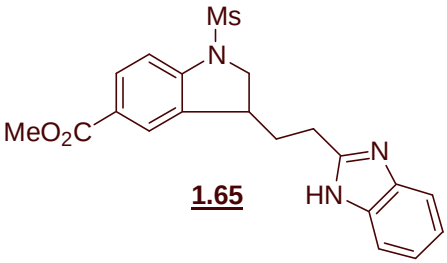
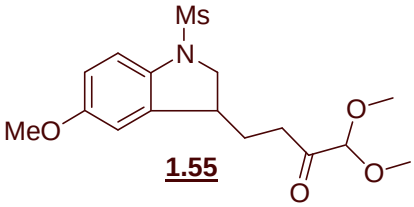
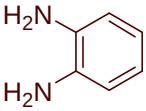
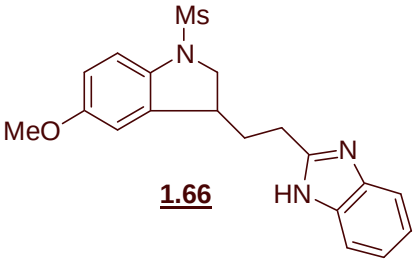
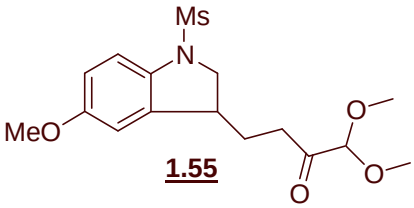
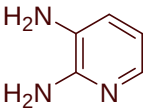
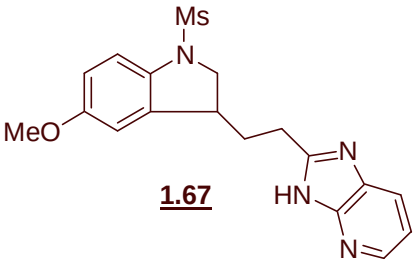
Dans un premier temps, les deux atomes d'azote de la diamine se condensent rapidement sur la fonction carbonyle de la dione protégée, pour donner le composé **1.61**. Ce dernier se protone et entraîne la formation de **1.62** via le départ d'une molécule de méthanol. **1.62** présente alors un groupe partant **X** en β des atomes d'azote. Deux facteurs favorisent le départ de ce groupe. D'une part, la charge négative sur le carbone sp^2 de **X** est stabilisée par la charge positive adjacente (par analogie avec la chimie de la vitamine B1). D'autre part, le départ de **X** conduit à l'obtention d'un composé aromatique (**1.63)**.

Nous avons par la suite décidé d'appliquer cette méthodologie à certaines des diones précédemment synthétisées.

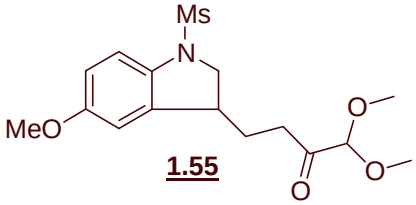
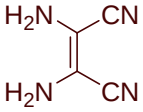
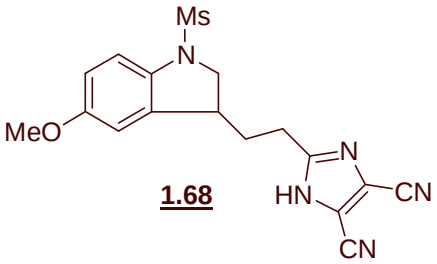
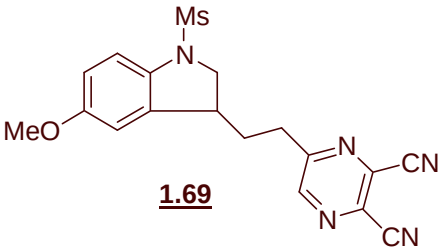
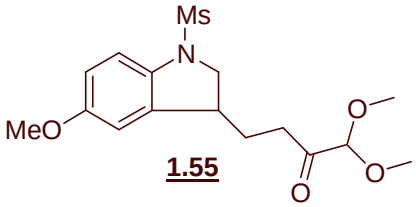
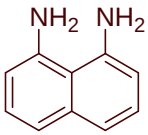
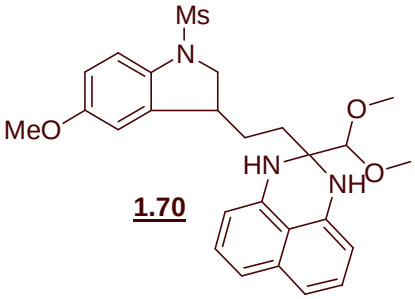
3.2.2. <u>Synthèse d'imidazoles et de benzimidazoles</u>

Nous avons limité l'étude de cette méthodologie à la synthèse de substrats portant à la fois un noyau indoline et un noyau imidazole car ces molécules devraient posséder des propriétés biologiques intéressantes.

Le tableau suivant présente l'ensemble des résultats obtenus :

Indoline de départ	Diamine utilisée	Composé obtenu	Rendement[29] (%)
 **1.50**		 **1.64**	86
 **1.54**		 **1.65**	80
 **1.55**		 **1.66**	46
 **1.55**		 **1.67**	54 (80)

[29] Le rendement entre parenthèse représente le rendement corrigé de la réaction. Il prend en compte, la quantité de réactif de départ récupérée lorsque la réaction s'est révélée incomplète.

 **1.55**		 **1.68**	22 (27)
		 **1.69**	45 (58)
 **1.55**		 **1.70**	74

Cette méthodologie nous a permis de synthétiser des composés variés portant à la fois un noyau indoline et un noyau imidazole dont l'accès aurait été difficile par voie ionique. Le composé **1.65** en est un bon exemple. En effet, la méthode ionique classique de préparation des benzimidazoles consiste à additionner une diamine sur une fonction acide carboxylique. Dès lors, il n'aurait pas été possible d'obtenir le benzimidazole **1.65** sans modifier la fonction ester portée par l'indoline.

Les rendements obtenus sont bons dans la plupart des cas.

La condensation de la 1,2-phénylène diamine sur **1.50**, **1.54** et **1.55** montre peu de différence de réactivité entre **1.50** et **1.54**. Le plus faible rendement obtenu dans le cas de **1.55** semble être dû à une plus grande sensibilité de ce substrat pour les milieux acides.

L'emploi de la 2,3-diaminopyridine conduit à une conversion incomplète de **1.55** en **1.67** à cause de la plus faible nucléophilie des amines portées par le noyau pyridine.

Lors de l'utilisation du diaminomaleonitrile, nous avons eu la surprise de former en plus de l'imidazole **1.68** attendue, la pyrazine **1.69**. Ce phénomène s'explique par la très faible nucléophilie de la diamine de départ qui s'additionne lentement sur la fonction carbonyle de **1.55**. Ceci laisse le temps à l'aldéhyde d'être déprotégé et de conduire à la formation classique de la pyrazine (figure 1-38).

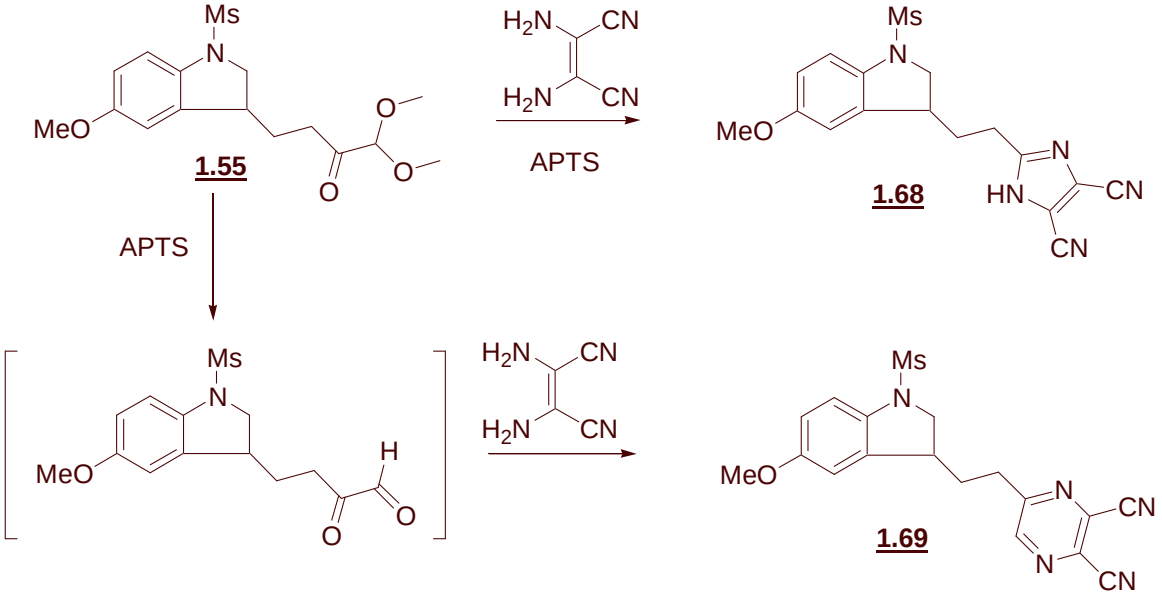


Figure 1- 38 : Réaction avec le diaminomaléonitrile

Pour finir, l'emploi de 1,8-diaminonaphtalène conduit à la formation du composé **1.70** portant toujours la fonction aldéhyde protégée. Dans ce cas, le départ du groupement $CH(OMe)_2$ ne conduit pas à une meilleure aromatisation du système. Ceci explique peut-être pourquoi il demeure sur la structure finale. Le composé **1.70** est cependant peu stable et se dégrade rapidement.

3.2.3. Synthèse de quinoxalines et de pyrazines

Après avoir effectué la synthèse de ces diverses benzimidazoles et imidazoles, nous nous sommes de nouveau tournés vers la synthèse des motifs quinoxalines et pyrazines.

A la vue des résultats précédents, il semble indispensable, pour obtenir des pyrazines, de déprotéger l'aldéhyde avant d'introduire la diamine. Dès lors, nous avons, dans un premier temps, laissé 3 jours à 50°C, la dione protégée dans un mélange THF/eau en présence d'APTS

afin d'obtenir le système dione libre puis la diamine a été introduite dans le milieu réactionnel (figure 1-39).

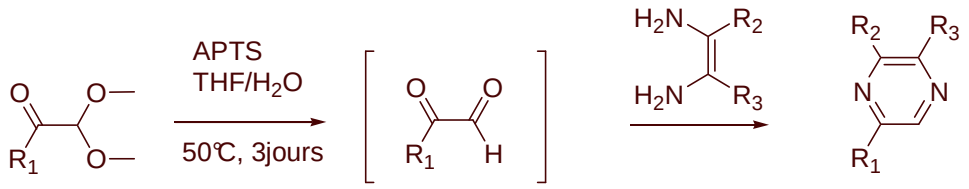
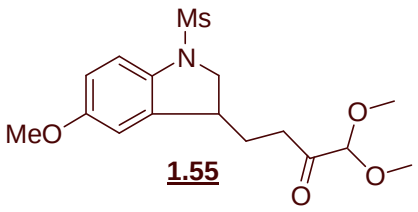
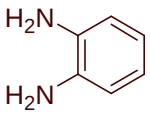
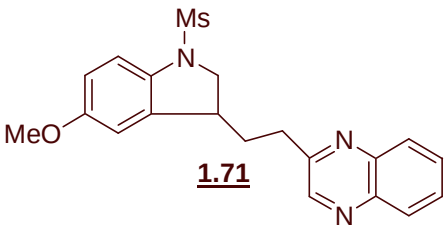
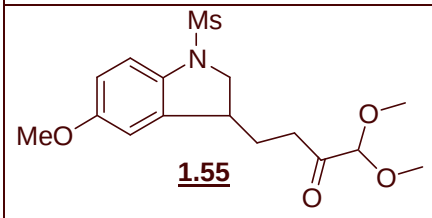
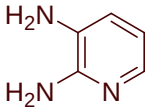
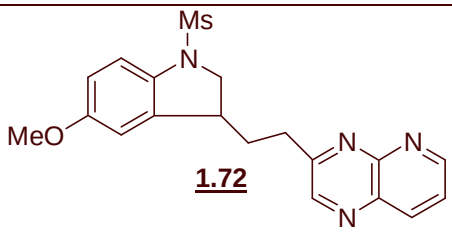
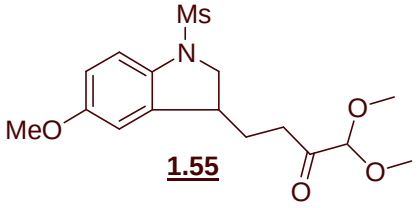
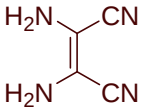
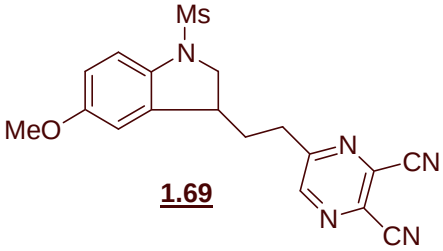


Figure 1- 39 : Voie de synthèse des pyrazines et quinoxalines

Cette fois encore, nous avons limité cette étude à la synthèse de substrats portant, d'une part, un noyau indoline et, d'autre part, un noyau pyrazine car ces molécules devraient posséder des propriétés biologiques intéressantes.

Le tableau suivant présente l'ensemble des résultats obtenus :

Indoline de départ	Diamine utilisée	Composé obtenu	Rendement (%)
 **1.55**		 **1.71**	48
 **1.55**		 **1.72**	51
 **1.55**		 **1.69**	89

Cette fois-ci, les quinoxalines et la pyrazine ont été obtenus majoritairement. Le rendement est bon dans le cas de la pyrazine **1.69**. Ils sont plus modestes dans le cas des quinoxalines **1.71** et **1.72** bien qu'aucun autre produit de la réaction n'ait été détecté. Il semblerait que ces rendements soient dus à la dégradation partielle des produits de départ et d'arrivée au cours du chauffage prolongé en milieu acide.

3.2.4. Autres cyclisations mises en œuvre

- ✓ Réactions de Friedel et Crafts

Nous avons par la suite envisagé d'utiliser la réactivité de la fonction dione afin de réaliser des réactions de Friedel et Crafts. Pour faciliter la réalisation de cette réaction, nous avons travailler avec l'indoline **1.55** portant un noyau aromatique riche en électron. Traiter en milieu acide cette dernière pourrait cycliser et donner divers produits tels que **1.73** ou **1.74** (figure 1-40).

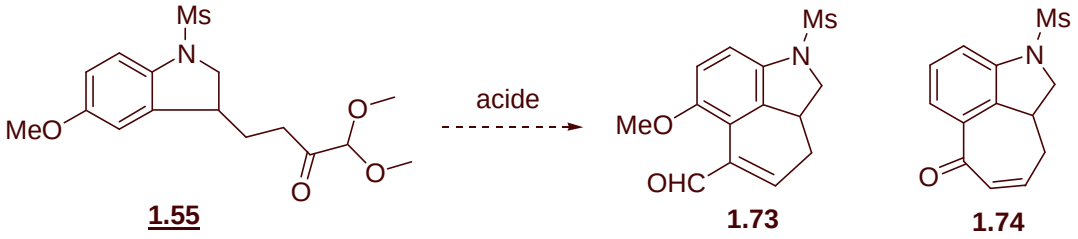


Figure 1- 40 : Cyclisation de 1.55 par réaction de Friedel et Crafts

Dans ce but, plusieurs modes opératoires ont été testés :

- **1.55** est agité une heure à 0°C dans une solution d'acide sulfurique concentrée.
- **1.55** est agité 30h, à température ambiante, dans une solution diluée en acide sulfurique.
- **1.55** est chauffé 3 jours à 50°C dans le toluène en présence de 10 équivalents d'APTS.
- **1.55** est agité 30h, à température ambiante, dans la dichlorométhane en présence du complexe éthéré du trifluoroborate.

Le deuxième mode opératoire conduit à la récupération du composé de départ. Les trois autres provoquent la dégradation totale de l'indoline de départ. Aucun composé ne possédant la structure **1.73** ou **1.74** n'a pu être isolé.

✓ Synthèse d'une tétrahydropyridine

Nous avons par la suite chercher à tirer profit de la synthèse de l'adduit **1.49** afin d'obtenir la tétrahydropyridine **1.75** (figure 1-41).

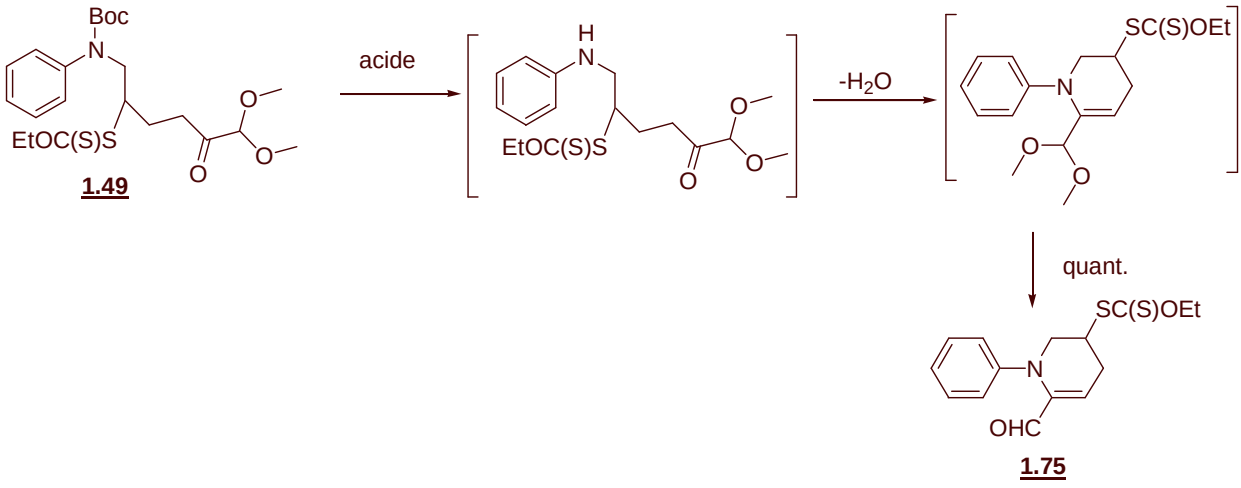


Figure 1- 41 : Synthèse d'une tétrahydropyridine

Cette fois encore plusieurs modes opératoires ont été testés. Nous avons successivement essayé de réaliser cette réaction à température ambiante au moyen de solutions diluées en acide chloridrique, en acide formique ou en acide trifluoroacétique ainsi qu'au moyen de solutions concentrées en acide formique et en acide trifluoroacétique.
Tous ces protocoles ont permis de synthétiser la tétrahydropyridine **1.75** en plus ou moins grande quantité. Le meilleur résultat a été obtenu lors de la mise en réaction de **1.49**, 20 minutes à température ambiante dans de l'acide formique pur. **1.75** est alors obtenu de façon quantitative.

Cette structure est particulièrement intéressante car elle est hautement fonctionnalisée : elle contient une fonction xanthate et un système aldéhyde α,β-insaturé. Elle est cependant assez instable (par polymérisation du système α,β-insaturé). Il est donc recommandé de l'utiliser immédiatement après sa formation.

4. Conclusion

Au cours de ce chapitre, je me suis attachée, dans un premier temps, à présenter de façon très générale la structure et la réactivité des radicaux persistants, d'une part, et des radicaux fugaces, d'autre part. La chimie radicalaire appliquée aux petites molécules a recourt de façon quasi exclusive aux radicaux fugaces. Nous avons alors vu les deux méthodes les plus couramment employées pour effectuer des transformations de petites molécules par voie radicalaire. Il s'agit de la chimie développée autour de l'hydrure de tributylétain et des réactions par transfert de groupe.

Afin de montrer tout le potentiel de la chimie radicalaire par transfert de xanthate développée au laboratoire, j'ai décrit l'application de cette chimie à la synthèse de structures 1,2-diones. Nous avons vu notamment que cette chimie était une voie d'accès efficace à un grand nombre de diones possédant des fonctionnalités variées. Une étape de cyclisation radicalaire sur un aromatique nous a, par exemple, permis de synthétiser quelques indolines.

Par la suite, nous avons employé la réactivité de la fonction 1,2-dione à la synthèse de composés hétérocyliques telles que les pyrazines et les quinoxalines. De plus, nous avons mis en évidence un nouveau mode opératoire permettant de préparer des imidazoles et des benzimidazoles.

Dès lors, en couplant un processus de chimie radicalaire à une étape de condensation ionique, nous sommes parvenus à synthétiser des composés hétérocycliques complexes possédant des structures difficilement accessibles par simple voie ionique (figure 1-42).

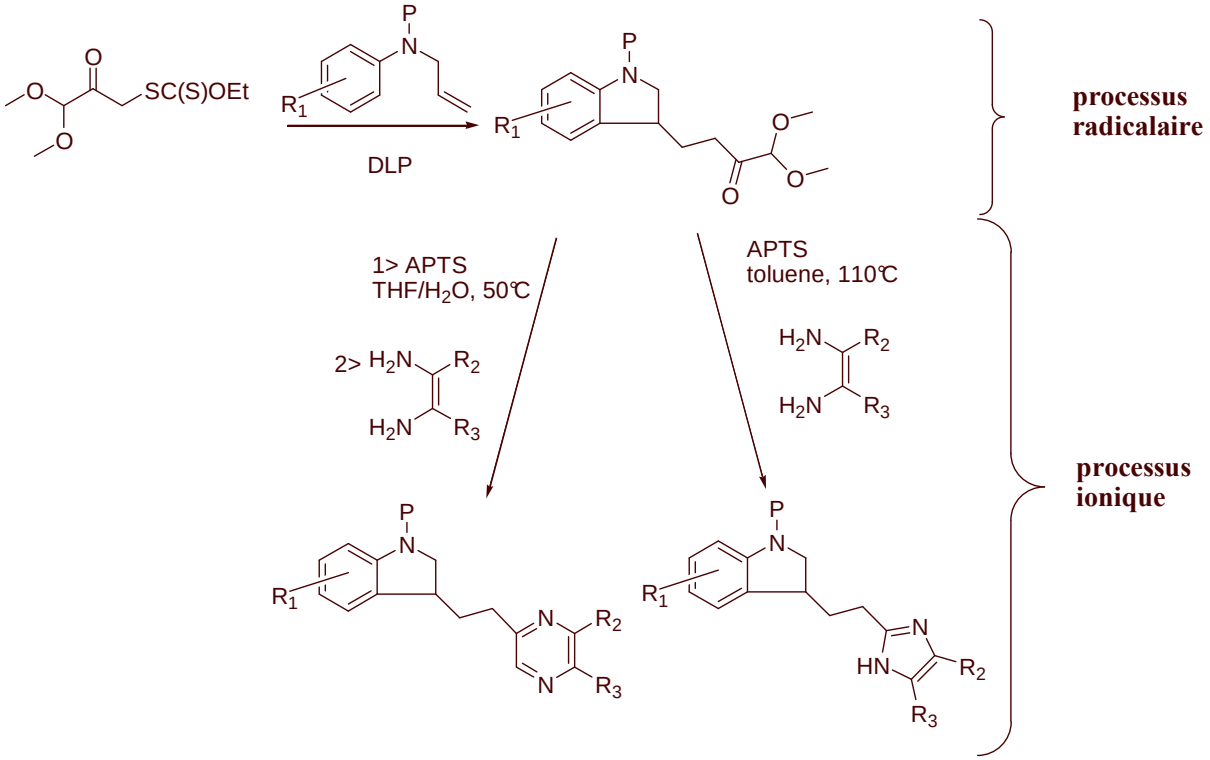


Figure 1- 42 : Synthèse de structures hétérocycliques originales en couplant un processus radicalaire à un processus ionique

De plus, ces composés portant à la fois un noyau indoline et un noyau pyrazine (et quinoxaline) ou imidazole (et benzimidazole) devraient posséder des propriétés biologiques particulièrement intéressantes.

Chapitre 2

La polymérisation radicalaire contrôlée

Chapitre 2 : la polymérisation radicalaire contrôlée

Le développement de matériaux possédant de nouvelles propriétés est, depuis longtemps, l'objectif majeur de bon nombre de laboratoires de recherche académiques et industriels. Dans le domaine des polymères, ces laboratoires s'attachent tout particulièrement à la synthèse de composés fonctionnalisés, possédant une architecture bien définie et dont la masse et l'indice de polymolécularité sont contrôlés. Jusqu'à récemment, la polymérisation anionique était la méthode traditionnellement utilisée pour synthétiser de tels matériaux.

Pourtant la polymérisation radicalaire possède un certain nombre d'avantages sur la polymérisation ionique qui sont :

- Le caractère neutre de l'espèce propageante permet de travailler avec une grande variété de monomères et notamment des monomères fonctionnalisés.
- La tolérance des systèmes radicalaires pour les milieux protiques permet de réaliser les polymérisations dans l'eau.
- Le processus est facilement industrialisable parce qu'il est simple à mettre en oeuvre et parce qu'il s'effectue généralement dans une gamme de température contrôlable industriellement.

Malgré de tels atouts, la polymérisation radicalaire est longtemps restée limitée dans ces applications parce que des réactions de terminaison des chaînes polymères rendent impossible le contrôle de l'architecture, de la masse et de la polymolécularité des polymères (ou copolymères) synthétisés.

De nos jours cependant, le monde de la polymérisation radicalaire est en pleine expansion depuis l'émergence de la « polymérisation radicalaire contrôlée » (PRC) qui permet de limiter considérablement ces réactions de terminaison.

Au cours de ce chapitre, je m'attacherai dans un premier temps à décrire le principe de la polymérisation radicalaire[30] classique puis celui de la polymérisation radicalaire contrôlée. Dans un second temps, je présenterai les grands types de polymérisation radicalaire contrôlée qui ont été développés.

[30] Une grande partie des informations présentée dans ce chapitre est issue des livres : Moad, G., Solomon, D.H. *The Chemistry of Radical Polymerization*, 2nd Edition, Elsevier Scienve Ltd, Oxford, **2005** et Odian G. *Principe of polymerization*, 4th Edition, Wiley-Intersciences, **1994**.

La polymérisation radicalaire classique

1.1. Principe

Les réactions radicalaires classiques, qu'elles soient appliquées aux polymères ou aux petites molécules, comportent trois étapes (figure 2-1):

- une étape d'amorçage (1), généralement lente, dont le but est de créer l'espèce radicalaire réactive (2). Elle peut être thermique, thermochimique (utilisation de peroxydes ou de diazo), photochimique ou résulter d'une réaction d'oxydo-réduction.
- une étape de transformation radicalaire appelée propagation (3) qui, contrairement au cas des petites molécules, est itérative,
- une étape de terminaison suivant deux modes principaux : la recombinaison (4) ou la dismutation (5).

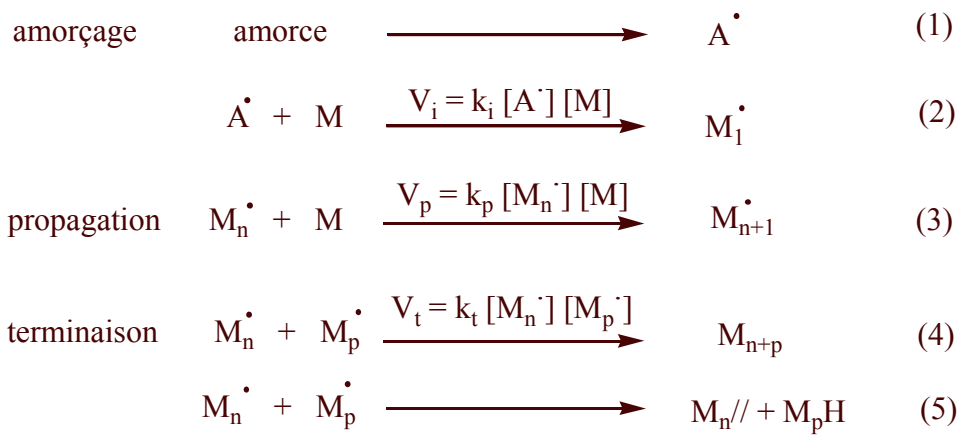


Figure 2- 1 : Principe de la polymérisation radicalaire classique

M représente le monomère.

Les composés du type $M_n^{\cdot}$ sont des chaînes en croissance possédants n unités de monomère.

M_{n+p} est un polymère qui a terminé sa croissance et qui posséde n+p unités de monomère.

M_n// et M_pH sont des polymères de n et p monomères possédant respectivement une double liaison C=C et un hydrogène en extrémité de chaîne.

V_i, V_p et V_t sont respectivement les vitesses d'amorçage, de propagation et de terminaison des chaînes polymères.

k_i, k_p et k_t sont respectivement les constantes de vitesse d'amorçage, de propagation et de terminaison des chaînes polymères.

1.2. Problèmes liés aux réactions de transfert

D'autres réactions « parasites » peuvent s'ajouter à ce mécanisme. Il s'agit notamment des réactions de transfert. Il en existe quatre types : les réactions de transfert à l'amorceur (A_2), au monomère (M), au solvant (S) et au polymère (M_p) (figure 2-2).

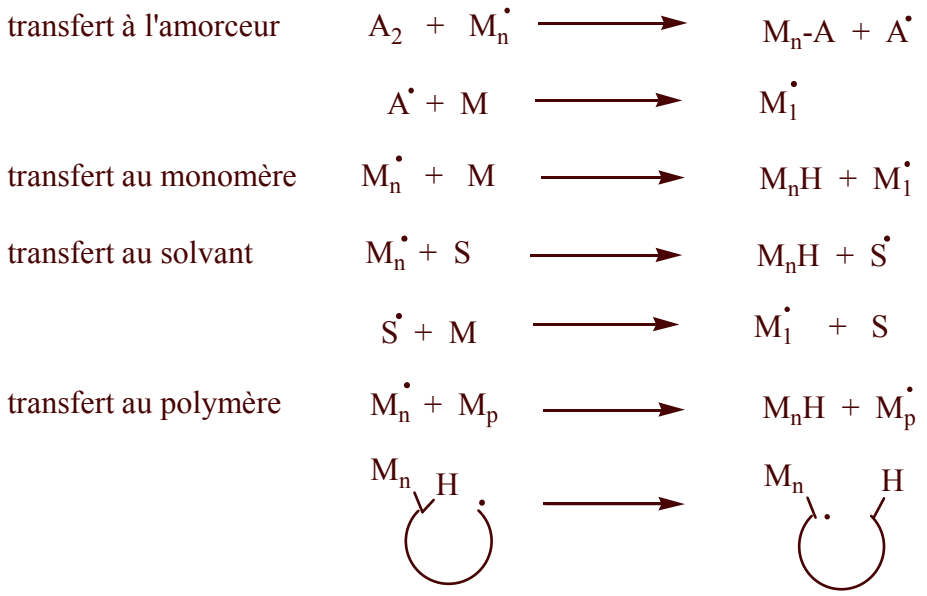


Figure 2- 2 : Les différentes réactions de transfert

Les trois premières réactions de transfert ont pour effet de terminer la croissance d'une chaîne et d'en amorcer une nouvelle. Elles ne modifient donc pas la concentration en radicaux dans le milieu ou la vitesse de polymérisation (sauf dans le cas du transfert de chaîne dégradatif), mais elles vont avoir pour effet de diminuer la taille moyenne des polymères obtenus.
La réaction de transfert au polymère, quant à elle, induit des défauts de structure du polymère tel que la présence de ramifications courtes (phénomène de rétro-scission) ou longues.

La constante de transfert à l'amorceur est généralement faible. Il en est de même pour la constante de transfert au monomère, exception faite de quelques monomères tels que l'acétate de vinyle ou le chlorure de vinyle. L'effet sur le polymère de ces deux réactions est donc souvent négligeable. Ce n'est cependant pas toujours le cas des deux autres. Il est donc indispensable, avant de commencer une polymérisation radicalaire, de s'assurer notamment que le solvant employé possède une faible constante de transfert.

1.3. Problèmes liés aux réactions de terminaison

Comme nous l'avons vu précédemment la polymérisation radicalaire classique comporte deux modes principaux de terminaison : la recombinaison des radicaux et la dismutation. Ceci va avoir un effet sur les polymères obtenus.

Le premier effet concerne la taille maximale que vont pouvoir atteindre les polymères. En effet, la longueur de chaîne cinétique ν (nombre moyen d'unités monomères fixées sur un site actif) suit la loi suivante :

$$\upsilon = \frac{k_p}{2} \times \left(f k_d k_t\right)^{-1/2} \times \left[A\right]^{-1/2} \times \left[M\right]$$

où A est l'amorceur de la polymérisation et M le monomère.

k_d, k_p et k_t sont respectivement les constantes de vitesse de dissociation de l'amorceur, de propagation des chaînes polymères et de leurs terminaisons.

f est le facteur d'efficacité de l'amorçage.

Nous remarquons alors que ν est proportionnelle à $k_p/k_t^{1/2}$. Ainsi, pour un monomère donné, *la présence de réactions de terminaison limite la taille des polymères qui peuvent être synthétisés*.

Le second effet concerne la polymolécularité des polymères. En effet, le schéma réactionnel amorçage lent/propagation rapide/terminaison rapide de ce type de polymérisation entraîne *une distribution large du poids moléculaire moyen des polymères obtenus*. En effet, par ce processus, une chaîne amorcée en début de polymérisation (concentration en monomères élevée) sera plus longue qu'une chaîne amorcée en fin de polymérisation.

Des études théoriques et expérimentales ont montré que l'indice de polymolécularité d'un composé synthétisé par polymérisation radicalaire classique était toujours supérieur à 1,5.

Le dernier effet concerne la nature du polymère obtenu. Les réactions de terminaison des macroradicaux sont des processus irréversibles. Elles conduisent donc à la formation d'un polymère qui ne peut plus reprendre sa croissance (il est dit « mort »). *L'accès à des structures à blocs est alors difficile*.

Une nouvelle méthode de polymérisation radicalaire a été développée récemment pour lever ces quelques difficultés. Il est alors possible de contrôler efficacement la masse et la

polymolécularité des polymères ainsi que d'obtenir des architectures variées à partir de polymères « vivants ». Je vais à présent décrire son principe.

La polymérisation radicalaire contrôlée (PRC)

2.1. Principe

Comme nous venons de le voir, les principaux « problèmes » de la polymérisation radicalaire sont liés à son mode de terminaison. Pour pouvoir la contrôler, il est donc indispensable de limiter ces réactions.

Etant donnée que l'étape de propagation des radicaux n'implique qu'un seul radical (vitesse de polymérisation : $V_p = k_p\ [M_n^{\cdot}][M]$ où k_p est la constante de vitesse de propagation) et que les étapes de terminaison nécessitent la rencontre de deux radicaux (vitesse de terminaison : $V_t = 2k_t\ [M_n^{\cdot}]^2$ où k_t la constante de vitesse de terminaison), *une manière simple* de *limiter les réactions de terminaison est de diminuer la concentration du milieu en radicaux.*

Il est possible de maintenir une concentration faible en radicaux en incorporant au milieu réactionnel une espèce $Y^{\cdot}$ capable de piéger réversiblement les chaînes en croissance ((3), figure 2-3). L'ensemble des radicaux générés au cours de l'étape d'amorçage (2) se retrouvera alors divisé sous deux formes, l'une dormante, l'autre active.

- *L'espèce dormante* ne pourra pas poursuivre la polymérisation tant qu'elle ne sera pas revenue à sa forme active.
- *L'espèce active* pourra propager jusqu'à ce qu'elle soit à son tour piégée sous sa forme dormante.

Cette alternance des formes actives et dormantes confère aux chaînes une durée de vie de plusieurs heures alors qu'elle n'est que de l'ordre de la seconde dans le cas d'une polymérisation radicalaire classique.

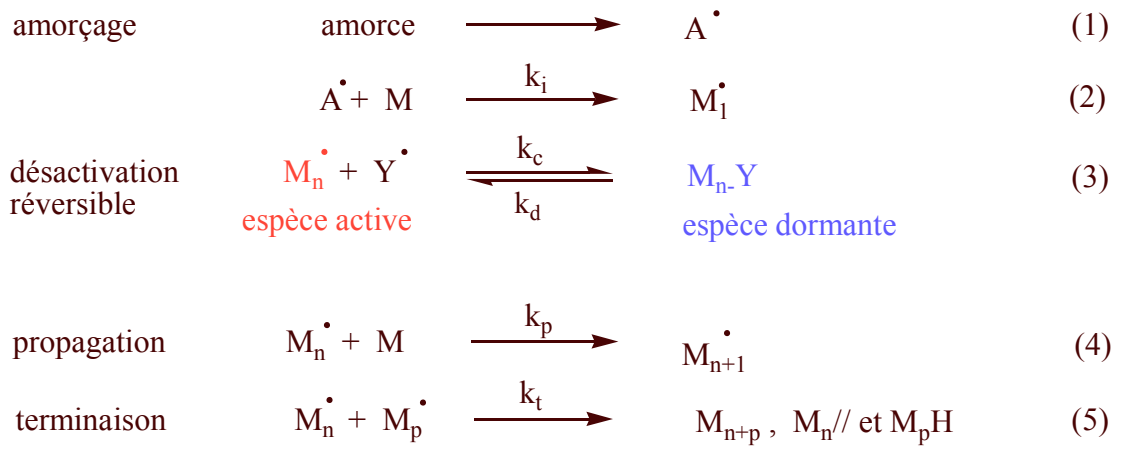


Figure 2- 3 : Principe de la polymérisation radicalaire contrôlée

k_i est la constante de vitesse d'amorçage de la polymérisation.

k_c est la constante de vitesse de couplage de l'espèce active avec $Y^{\cdot}$.

k_d est la constante de vitesse de dissociation de l'espèce dormante R_n-Y.

k_p est la constante de vitesse de propagation de la polymérisation.

k_t est la constante de vitesse de terminaisons irréversibles des chaînes polymères.

Il est possible de distinguer en réalité deux méthodes de contrôle :

- La terminaison réversible au cours de laquelle la liaison M_n-Y se fragmente homolytiquement pour donner naissance à deux radicaux ((3), figure 2-3).
- le transfert de chaîne « dégénératif » (ou réversible) au cours duquel le départ du radical $M_n^{\cdot}$ est activé par l'attaque de l'espèce dormante par un autre radical en croissance ($M_p^{\cdot}$). Il en résulte le transfert du groupement Y de la chaîne M_n vers la chaîne M_p.

$$M_n\text{-}Y + M_p^{\bullet} \underset{k_{-tr}}{\overset{k_{tr}}{\rightleftharpoons}} M_n^{\bullet} + Y\text{-}M_p$$

Le coefficient de transfert du groupe Y est alors défini par $Ctr(Y)= k_{tr} / k_p$.

k_{tr} est la constante de vitesse de transfert de Y de la chaîne M_n à la chaîne M_p

k_{-tr} est la constante de vitesse de transfert de Y de la chaîne M_p à la chaîne M_n

k_p est la constante de vitesse de propagation de la polymérisation

Il est intéressant de noter qu'à l'issue d'une PRC la grande majorité des chaînes polymères se trouve sous leur forme dormante. Dès lors, dans le cas particulier où il est possible de ré-

activer l'espèce dormante à l'issus de la polymérisation, celle-ci sera dite « vivante » en plus d'être contrôlée. La synthèse de polymères à blocs sera alors possible.

2.2. Premières conditions permettant d'obtenir une PRC

Le mécanisme que je viens de vous présenter (figure 2-3) permet dès à présent de dégager quelques conditions indispensables au contrôle d'une polymérisation :

- Pour avoir une faible distribution en masse du polymère, il est indispensable que *la quasi totalité des chaînes polymères soit générée en même temps*. Cela se traduit de la façon suivant : la constante de vitesse d'amorçage k_i doit être du même ordre de grandeur que la constante de vitesse de propagation k_p.

Dans le cas spécifique d'une polymérisation par terminaison réversible d'un contre-radical sur une chaîne propageante, la réalisation d'une PRC nécessite l'application supplémentaire des conditions suivantes : [31]

- Pour que le contrôle soit efficace, il faut que *le polymère en croissance soit piégé sous sa forme dormante plus vite qu'il ne polymérise* : la constante de vitesse de couplage k_c doit donc être supérieure à la constante de vitesse de propagation k_p.
- La concentration en espèces dormantes doit toujours être largement supérieure à la concentration en espèces actives afin de défavoriser les réactions de terminaison. Pour cela, il est nécessaire, d'une part, que la *quantité de contre-radical $Y^{\cdot}$ dans le milieu soit supérieure à la quantité de radicaux générés* et, d'autre part, que la constante de vitesse de couplage des radicaux k_c soit supérieure à la constante de vitesse de dissocation k_d ((3), figure 2-3). En d'autres termes, il faut que la constante d'équilibre $K = k_d/k_c$ *soit la plus faible possible* (elle est généralement de l'ordre de 10^{-10} L.mol^{-1}). De plus, une interconversion rapide entre espèce dormante et espèce active donne une chance égale à tous les polymères de reprendre leur croissance. Cela se traduit par un indice de polymolécularité proche de 1.

Dans le cas spécifique d'une polymérisation par transfert dégénératif d'un groupe Y, la réalisation d'une PRC nécessite l'application de la condition suivante :

[31] *Advances in Controlled/Living Radical Polymerization*, ACS Symposium Series 854, American Chemical Society, K. Matyjaszewski Ed., **2003**.

- *le polymère en croissance doit être piégé sous sa forme dormante plus vite qu'il ne polymérise* : la vitesse du transfert du groupe Y d'une chaîne à l'autre doit donc être supérieure à sa vitesse de propagation, c'est à dire que Ctr (Y) doit être supérieur à 1.

2.3. Conditions déduites de l'effet radical persistant

Dans le cas d'une polymérisation contrôlée par addition réversible d'un contre-radical sur une chaîne propageante, l'entité centrale du processus est le radical $Y^{\cdot}$. Nous avons vu que celui-ci devait favoriser les réactions de couplage croisé au détriment des réactions de recombinaison des chaînes propageantes entre elles. Nous reconnaissons ici le comportement d'un radical persistant.[32]

Bien que, la présence de radicaux persistants ne soit pas indispensable à la réalisation d'une PRC, la plupart des méthodes de polymérisation contrôlée qui ont été développées à ce jour, y ont recours.
Je vais donc présenter les principaux résultats qui ont été obtenus et qui permettent de décrire le comportement d'une PRC impliquant l'utilisation de radicaux persistants.

2.3.1. Evolution de la concentration des espèces

Fischer [33] a posé les équations cinétiques régissant une PRC impliquant des espèces persistantes. Elles lui ont permis de simuler l'évolution des concentrations des différentes espèces impliquées dans la PRC, en fonction du temps. Les courbes obtenues sont regroupées sur la figure 2-4 [34] où [M] représente la concentration en monomère, [I] la concentration en chaîne dormante, [Y] la concentration en contre-radicaux libres, [R] la concentration en macroradicaux libres et [P] la concentration en polymères « morts ».
Pour cette simulation, les radicaux $M^{\cdot}$ et $Y^{\cdot}$ proviennent uniquement de la fragmentation de l'espèce dormante et leur concentration initiale est nulle.

---

[32] Pour plus d'informations sur les radicaux persistants, voir la partie qui leur est consacré au chapitre 1.Voir également Otsu, T. ; Yoshida, M. ; Tazaki, T. *Makromol. Chem., Rapid. Commun.*, **1982**, *3*, 133-140 et Otsu, T. *J. Polym. Sci. Part. A : Polym. Chem.*, **2000**, 38, 2121-2136.
[33] Souaille, M.; Fischer, H. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 7378-7394 et Fischer, H. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3581-3610.
[34] Afin de simuler cette courbe, les paramètres suivants ont été choisis: $k_t = 10^8\ M^{-1}$, $k_p = 5000\ M^{-1}\ s^{-1}$, $k_c = 2.2\ 10^7\ M^{-1}\ s^{-1}$, $k_d = 4.5\ 10^{-3}\ s^{-1}$, $[I_0] = 0.1$ M, $[M_0] = 10$M.

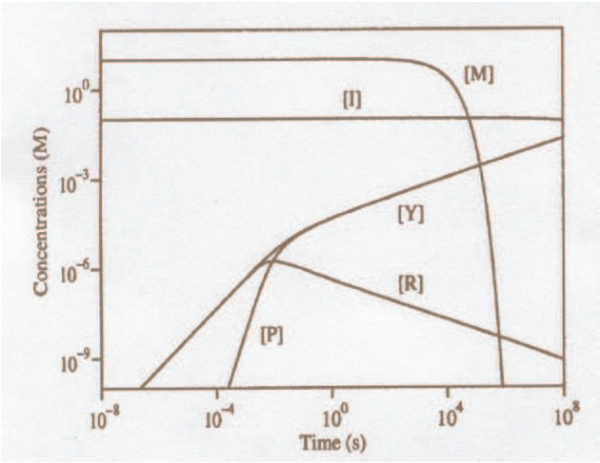


Figure 2- 4 : Evolution des concentrations des espèces lors d'une PRC[35]

Cette simulation montre qu'aux faibles temps de réaction les concentrations en radicaux R et Y· augmentent linéairement avec le temps. Quand la concentration en radicaux R est suffisamment élevée (t de l'ordre de 10^{-4} s), on observe la formation de polymères morts P provenant de la recombinaison de deux espèces R. Ces réactions de terminaison provoquent la diminution de la concentration en R tandis que la concentration en Y· continue d'augmenter. L'excès en radicaux Y· par rapport aux radicaux R va déclencher la mise en place de l'effet radical persistant. Dès lors les chaînes propageantes R générées vont être rapidement piégés sous leur forme dormante ce qui va limiter leur concentration dans le milieu et donc leur terminaison irréversible. Une fois que cet équilibre dynamique entre espèces actives et espèces dormantes est atteint, la polymérisation a lieu, caractérisée par la consommation rapide du monomère.

Plusieurs points importants sont à tirer de cet enchaînement d'évènements :

- ✓ Il est utopique de vouloir faire disparaître complètement les réactions de terminaison puisque, comme nous l'avons vu, la disparition des radicaux R· par recombinaison irréversible est indispensable à la mise en place de l'effet radical persistant et donc au contrôle de la polymérisation.

- ✓ La polymérisation contrôlée proprement dite ne commence qu'une fois que l'effet radical persistant s'est mis en place. Il en résulte un temps de retard à la polymérisation.

[35] Cette figure a été reprise sans modification de la publication effectuée par Fischer et Souaille dans la revue Macromolecules en 2000, figure 6 p 7385.

- ✓ Il se met en place, au cours de la polymérisation, un équilibre dynamique entre espèces dormantes et espèces actives. L'ensemble des radicaux provenant de la dissociation d'une espèce dormante va se recombiner pour former une nouvelle espèce dormante. Cela se traduit sur le graphe par une concentration en espèce dormante [I] quasiment constante tout au long de la polymérisation.

- ✓ Au cours de la polymérisation, aucun état stationnaire n'est atteint : les concentrations en radicaux $Y^{\cdot}$ et $R^{\cdot}$ sont toujours dépendantes du temps.
  Nous remarquons d'ailleurs que la concentration en $Y^{\cdot}$ ne cesse d'augmenter. Or comme nous nous sommes placés dans le cas où les radicaux $Y^{\cdot}$ ne proviennent que de la dissociation des espèces dormantes, il est impossible que [Y] dépasse la valeur $[I_0]$ (concentration initiale en espèce dormante). Il est alors possible de dégager trois inéquations que doivent obligatoirement satisfaire les constantes cinétiques de la polymérisation afin de permettre qu'à chaque instant $[Y] < [I_0]$. Ces trois inéquations sont :

$$\frac{K}{[I_0]} << \frac{k_c}{k_t} \qquad (1)$$

$$\frac{K}{[I_0]} << 1 \qquad (2)$$

$$k_d \leq k_t \times [I_0] \qquad (3)$$

avec k_d : constante de vitesse de dissociation de l'espèce dormante

k_c : constante de vitesse de couplage de l'espèce active avec le contre-radical

$K=k_d/k_c$: constante d'équilibre entre les formes actives et dormantes

k_t : constante de vitesse de terminaisons irréversibles des chaînes en croissance

2.3.2. Lois permettant de reconnaître une PRC

Fischer a également établi un certain nombre de lois cinétiques reliant entre eux des paramètres mesurables de la polymérisation. Dès lors, face à un nouveau type de polymérisation, il est possible, en mesurant ces grandeurs et en les comparant aux lois établies

par Fischer, de conclure sur le niveau de contrôle du processus en question. Les trois lois principales sont les suivantes :

✓ <u>Loi reliant le taux de conversion au temps de réaction :</u>

$$\ln\left(\frac{[M_0]}{[M]}\right) = 1.5 \times k_p \left(\frac{k_d[I_0]}{3k_c k_t}\right)^{1/3} t^{2/3}$$

Si l'on considère que la constante de terminaison k_t est indépendante du temps, on en déduit que ln ($[M_0]/[M]$) varie comme $t^{2/3}$.

En pratique, cette constante k_t dépend de la taille des polymères synthétisés, donc du temps, et on considère que pour une PRC, *ln($[M_0]/[M]$) varie linéairement avec le temps de réaction.*

✓ <u>Loi reliant la masse molaire moyenne en nombre (Mn) au taux de conversion</u>

La distribution de longueur des chaînes de polymères suit la loi :

$$\overline{Xn} = \frac{([M_0] - [M])}{2f \times [I_0] \times \left(1 - e^{-k_d t}\right)}$$

La masse Mn finale du polymère est donc proportionnelle au rapport des concentrations initiales en monomère et en amorceur.

De plus, aux temps longs, *Mn varie linéairement avec le taux de conversion en monomère.*

✓ <u>Loi portant sur l'indice de polymolécularité (Ip)</u>

Aux temps longs, l'indice de polymolécularité suit la loi :

$$Ip = 1 + \frac{[I_0]}{[M_0]} + \left(\frac{\pi k_p^3 [I_0]}{k_d k_c k_t}\right)^{1/2}$$

L'intérêt d'une polymérisation est de travailler avec un rapport $[I_0]/[M_0]$ faible pour obtenir de longues chaînes de polymères. Nous pouvons donc déduire de cette équation qu'au cours d'une PRC, *Ip est proche de 1 et qu'il est au plus égal à 1,5.*

2.4. Notion d'iniferter [36]

Pour clore cette partie et avant de passer à la description des grands types de PRC qui ont été développés, je voudrais introduire la notion d'iniferter car ces espèces sont à la base de certains procédés de polymérisation radicalaire contrôlée.

Nous avons considéré jusqu'à présent l'amorceur de la polymérisation et le contre-radical comme deux espèces totalement différentes et indépendantes l'une de l'autre. Il est cependant possible qu'un même composé serve à la fois d'amorceur à la polymérisation et de contre-radical. Otsu présente pour la première fois en 1982 une telle substance. Il décrit alors la formation d'un composé A-Mn-B résultant de l'insertion successive de n monomères vinyliques M entre les 2 fragments d'un amorceur A-B (ou A peut avoir ou non la même structure que B).

$$\text{A-B} + n\,\text{M} \longrightarrow \text{A-Mn-B}$$

Il propose pour de tels composés, capables à la fois d'amorcer la polymérisation et de terminer la chaîne polymère, les noms d'*inifer* (pour *ini*tiator-trans*fer* agent) et d'*initer* (pour *ini*tiator-*ter*minator) selon respectivement que la terminaison s'attache sur le polymère en croissance suivant un mécanisme par transfert de chaîne ou non (figure 2-5).

<u>Cas d'un inifer</u>

$$\text{A-Mn}^{\bullet} + \text{A-B} \longrightarrow \text{A-Mn-B} + \text{A}^{\bullet}$$

<u>Cas d'un initer</u>

$$\text{A-B} \longrightarrow \text{A}^{\bullet} + \text{B}^{\bullet}$$

$$\text{A-Mn}^{\bullet} + \text{B}^{\bullet} \longrightarrow \text{A-Mn-B}$$

Figure 2- 5 : Notion d'initer et d'inifer

Etant donné qu'il est difficile de distinguer à priori les inifers des initers, il propose le nom commun pour les deux structures d'*iniferter* (pour *ini*tiator-trans*fer* agent-*ter*minator).

[36] Otsu, T.; Yoshida, M.; Tazaki, T. *Makromol. Chem. Rapid. Commun.*, **1982**, *3*, 127-132 ; Endo, K.; Murate, K.; Otsu, T. *Macromolecules*, **1992**, *25*, 5554-5556; Doi, T.; Matsumoto, A.; Otsu, T. *J. Polym. Sci. Part.A : Polym. Chem.*, **1994**, *32*, 2911-2918 ; Otsu, T. *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.*, **2000**, *38*, 2121-2136 ; Nair, C.; Clouet, G.; Chaumont, P. *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.*, **1989**, *27*, 1795-1809 ; Düz, A.; Hizal, G.; Yagci, Y. *Eur .Pol. J.,* **2000**, *36*, 1373-1378.

L'un des tous premiers iniferters a avoir été développé est le disulfure de bis(diethylthiocarbamoyle). Otsu[37] est parvenu a montré que le chauffage à 60°C de ce disulfure en présence de styrène ou de méthacrylate de méthyle conduisait à la formation d'un polymère portant à chacune de ces extrémités la fonction thiocarbonylthio. (figure 2-6).

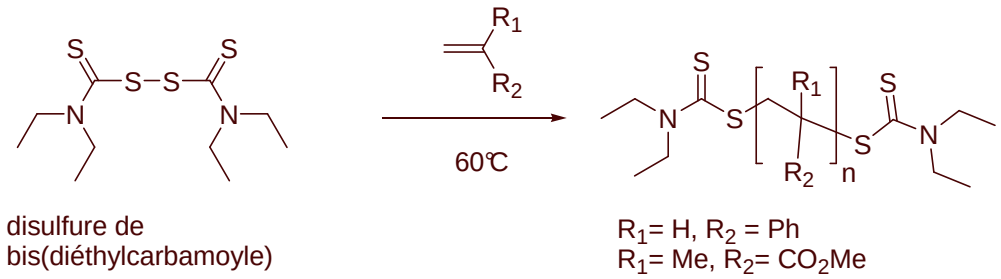


Figure 2- 6 : Utilisation du disulfure de bis(diéthylcarbamoyle) comme iniferter par Otsu

Il est important de noter que la notion d'iniferter renseigne sur l'aspect final du polymère (porteur à chacune de ces extrémités des fragments A et B) mais qu'elle ne donne aucune information sur le mécanisme qui a permis d'obtenir ce polymère. Ainsi une polymérisation radicalaire effectuée à l'aide d'un iniferter n'est pas forcément contrôlée et/ou vivante.

Les grands principes conduisant à une polymérisation radicalaire contrôlée que je viens de décrire, ont été déclinés de différentes façons par de grands groupes de chercheurs et d'industriels. Je vais tenter, dans la partie à venir, de présenter les principaux types de polymérisation rencontrés à ce jour.

Les grands types de PRC

Trois mécanismes principaux de polymérisation ont été développés, à ce jour, pour réaliser une PRC.

- ✓ Le premier d'entre eux a recours aux métaux de transition. Le contrôle de la polymérisation peut alors avoir lieu suivant deux modes. L'un fait appel à la terminaison réversible des chaînes propageantes par le complexe métallique. Il a été principalement développé sur les dérivés du cobalt. L'autre est fondé sur le transfert réversible d'un atome d'halogène activé par un complexe organométallique et a pris le nom d'ATRP (pour Atom Transfer Radical Polymerization).

[37] Otsu, T.; Yoshida, M.; Tazaki, T. *Makromol. Chem. Rapid. Commun.*, **1982**, *3*, 127-132.

- ✓ Le second, quant à lui, a recours au transfert dégénératif d'un atome ou d'un groupe d'atomes d'une chaîne polymère à l'autre. Cette technique a, dans un premier temps, été développé sur le transfert d'iode. De nos jours, ce sont les polymérisations RAFT et MADIX qui l'illustrent le mieux.

- ✓ Dans le cas du dernier mécanisme, ce sont des réactions de terminaisons réversibles de radicaux qui permettent de contrôler la polymérisation. Cette technique a vu le jour avec les polymérisations aux disulfures[38] ou aux radicaux trityles.[39] Le meilleur exemple en est actuellement la polymérisation radicalaire aux nitroxydes : NMP (pour Nitroxide Mediated Polymerization).

Cette partie va être divisée en 4 sous-parties. Les trois premières seront consacrées à la description des trois grands types de PRC énoncés ci-dessus. La 4ème partie sera consacrée à la présentation de polymérisations résultant de l'emploi de dérivés téllurés et séléniés, issus de récents travaux de la littérature.

3.1. Polymérisations contrôlées par des métaux de transition

3.1.1. Polymérisation au cobalt[40]

Le contrôle de cette polymérisation repose sur la terminaison réversible des chaînes en croissance par un complexe métallique de cobalt (II). L'espèce dormante de cette polymérisation est l'organocobalt représenté figure 2-7.

Figure 2- 7 : mécanisme de la polymérisation au cobalt

Il est possible de moduler l'équilibre ci-dessus en jouant sur la température de la réaction et sur la nature des ligands L portés par le centre métallique. Les ligands les plus couramment utilisés sont des porphyrines encombrées.

[38] Otsu, T. *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.*, **2000**, *38*, 2121-2136 et références citées.
[39] Marvel, C.S.; Corner, J.O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1855.
[40] Gridnev, A.; Ittel, S. *Chem.Rev.*, **2001**, 101, 3611-3659.

Cette polymérisation permet de contrôler efficacement la polymérisation du styrène et des acrylates. Le contrôle de la polymérisation des oléfines disubstituées telles que les méthacrylates ou l' α–méthylstyrène est cependant plus difficile. En effet, pour ce type de monomères, un transfert irréversible d'hydrogène de la chaîne en croissance vers le centre métallique entre en compétition avec la terminaison réversible de ces mêmes chaînes et conduit à la formation de polymères morts (voir figure 2-8).

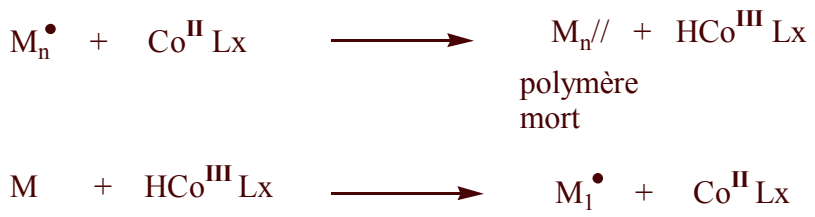


Figure 2- 8 : Transfert irréversible d'hydrogène au cobalt

3.1.2. L'ATRP [41]

3.1.2.1. Principe

L'ATRP est un type de polymérisation radicalaire contrôlée qui est apparu en 1994 et qui repose sur le transfert réversible d'un atome d'halogène (X= Cl ou Br) entre le radical propageant et un complexe métallique. La dynamique du processus repose sur l'équilibre entre les formes oxydées ($X\text{-}Mt^{II}Lx$) et réduites (Mt^{I} Lx) du centre métallique comme schématisé figure 2-9.

Figure 2- 9 : Mécanisme de l'ATRP

Ce processus est catalytique en métal et le radical persistant employé est le complexe $X\text{-}Mt^{II}$ Lx où L est un ligand du métal.

[41] Patten, T., Matyjaszewski, K. *Adv. Mater.*, **1998**, *10*, 901; Coessens, V.; Pintauer, T.; Matyjaszewski, K. *Prog. Polym. Sci.*, **2001**, *26*, 337-377; Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3689-3745.

3.1.2.2. Mise en pratique

✓ l'amorçage

A priori, tout composé organique porteur d'une liaison carbone-halogène peut amorcer cette polymérisation. Il est cependant indispensable que la liaison carbone-halogène du composé choisi soit particulièrement activée (par effet électronique ou stérique) pour que l'amorçage soit efficace.
En pratique, l'amorceur est souvent choisi de façon à mimer l'extrémité d'une chaîne dormante. Il aura ainsi la même activité que cette chaîne et sera donc vite consommé. Dès lors, les α-bromoisobutyrates : $(CH_3)_2CBrCO_2R$ sont généralement utilisés lors de la polymérisation des méthacrylates, les α-bromopropionates : $CH_3CHBrCO_2R$ pour celle des acrylates et le 1-bromoéthylbenzene : $C_6H_5CH(CH_3)Br$ pour celle du styrène.
Les chlorures de sulfonyle aromatiques se sont également révélés être de bons amorceurs pour la polymérisation d'un grand nombre de monomères.[42]

Il est également possible d'amorcer cette polymérisation au moyen d'amorces thermosensibles tel que l'AIBN. Dans ce cas, le complexe métallique doit être introduit dans le milieu réactionnel sous sa forme oxydée. On parle alors d'ATRP en mode inverse.[41]

✓ Le choix du métal

Les premiers travaux sur ce type de polymérisation ont été rapportés par Sawamoto[43] et reposent sur l'utilisation des complexes du ruthénium (II). Peu de temps après, les travaux de Matyjaszewski[44] ont démontré que les complexes du cuivre (I) étaient également d'excellents agents de contrôle de cette polymérisation.

Cependant ce type de polymérisation peut, à priori, être contrôlé par tous les métaux de transition capables d'exister aux degrés d'oxydation n et n+1, sous condition que la forme réduite du complexe métallique soit plus stable que sa forme oxydée afin de déplacer l'équilibre dynamique vers la formation de l'espèce dormante.

---

[42] Percec, V.; Barboiu, B.; Kim, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 305-316.
[43] Kato, M.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T. *Macromolecules*, **1995**, *28*, 1721-1723.
[44] Wang, J.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5614-5615.

De nos jours, cette technique a été employée sur un grand nombre de métaux de transition tels que le fer,[45] le nickel,[46] le palladium,[47] le rhodium,[48] le rhénium[49] et le molybdène.[50] Malgré le développement de ces nouveaux systèmes catalytiques, le cuivre demeure le métal le plus utilisé en ATRP.

✓ Le choix du ligand

Les ligands L portés par le métal ont une importance capitale dans le contrôle de la polymérisation. D'une part, ils permettent de bien solubiliser le complexe métallique dans le solvant de la polymérisation. De plus, ils contribuent à moduler la stabilité relative des formes oxydées et réduites du centre métallique en modifiant le potentiel d'oxydo-réduction du métal. Dans le cas du cuivre, une large variété de ligands a été développée. Ceux qui sont les plus utilisés se fixent sur le métal par l'intermédiaire d'un ou de plusieurs atomes d'azote. Il s'agit de bipyridines,[51] pyridinimines,[52] multiamines linéaires [53]...

3.1.2.3. Avantages et limitations

Les principaux avantages de cette polymérisation sont les suivants :

- elle est simple à mettre en œuvre et ne requière pas la synthèse au préalable de composés organiques complexes.
- elle permet de contrôler la polymérisation de toutes les grandes familles de monomères conjugués tels que les acrylates, les méthacrylates et les styrènes.
- elle peut être réalisée en solution ou en émulsion dans l'eau.
- elle permet une excellente fonctionnalisation des extrémités α et ω du polymère.

En effet, la nature de l'extrémité α du polymère dépend de l'amorce utilisée au cours de cette polymérisation. Comme « n'importe quel » composé organique porteur d'un atome

[45] Ando, T.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 4507-4510, Louie, J. ; Grubbs, R.H. *Chem.Commun*., **2000**, 1479-1480.
[46] Granel, C.; Dubois, Ph.; Jerome, R.; Teyssie, Ph. *Macromolecules*, **1996**, *29*, 8576-8582
[47] Lecomte, Ph. ; Drapier, I. ; Dubois, Ph. ; Teyssie, Ph. ; Jerome, R. *Macromolecules*, **1997**, *30*, 7631-7633.
[48] Percec, V.; Barboiu, B.; Neumann, A.; Ronda, J.C. ; Zhao, M. *Macromolecules*, **1996**, *29*, 3665-3668 ; Moineau, G. ; Granel, C. ; Dubois, Ph. ; Jerome, R. ; Teyssie, Ph. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 542-544.
[49] Kotani, Y. ; Kamigaito, M. ; Sawamoto, M. *Macromolecules,* **1999**, *32*, 2420-2424.
[50] Brandts, J.A.M.; van de Geijn, P.; van Faassen, E.E.; Boersma, J.; van Koten, G. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *584*, 246-253.
[51] Wang, J.S.; Matyjaszewski, K. *J. Am. Chem. Soc*., **1995**, *117*, 5614-5615.
[52] DiRenzo, G.M.; Messerschmidt, M.; Mülhaupt, R. *Makromol. Rapid. Commun*., **1998**, *19*, 381-384.
[53] Yu, B. ; Ruckenstein, E. *J. Polym. Sci. Part. A: Polym. Chem*., **1999**, *37*, 4191-4197.

d'halogène (A-X) peut être utilisé pour amorcer une ATRP, il en résulte une grande diversité de fonctionnalisations de l'extrémité α du polymère.

De plus, en fin de polymérisation, l'extrémité ω du polymère est porteuse d'un atome d'halogène. Or un halogène est un groupement très réactif en chimie organique. Il est donc possible de fonctionnaliser l'extrémité ω du polymère en provoquant l'attaque du carbone en α de cet halogène par une grande variété de nucléophiles ou par réaction radicalaire.

Cette polymérisation étant « vivante », il est également possible de fonctionnaliser l'extrémité ω du polymère en additionnant un monomère fonctionnel sur le polymère ré-activé.

- elle permet de synthétiser des polymères possédant une architecture complexe tels que des polymères étoilés, greffés, hyperramifiés …

Les principales limitations de cette méthode sont les suivantes :

- le niveau de contrôle de la polymérisation des monomères peu conjugués tels que l'acétate de vinyle et le chlorure de vinyle est faible parce que la liaison C-X qui se forme, est peu réactive et donc difficile à activer.
- le niveau de contrôle de la polymérisation de monomères portant un atome chélatant tel que la vinyle pyridine est faible parce que l'atome chélatant se fixe sur le métal et bloque son action.
- la présence de métaux résiduels dans le polymère après purification limite leur domaine d'application. Il faut cependant noter que d'énormes progrès ont été effectués dans ce domaine.[54]

3.2. Polymérisations contrôlées par transfert dégénératif

3.2.1. Polymérisation aux dérivés iodés[55]

La polymérisation aux dérivés iodés généralement appelée ITP (pour Iodine Transfer Polymerization) repose sur le transfert réversible d'un atome d'iode d'une chaîne polymère à l'autre suivant le mécanisme représenté figure 2-10.

[54] Shen, Y.; Tang, H.; Ding, S. *Prog. Polym. Sci.*, **2004**, *24*, 1053-1078 et Jakubowski, W.; Matyjaszewski, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4482-4486.

[55] Tatemoto, M. *Kobunshi Ronbunshu*, **1992**, *49*, 10, 765-783 ; Matyjaszewski, K.; Gaynor, S.; Wang, J.S. *Macromolecules*, **1995**, *28*, 2093-2095; Gaynor, S.; Wang, J.S.; Matyjaszewski, K. *Macromolecules*, **1995**, *28*, 8051-8056; Goto, A.; Ohno, K.; Fukuda, T. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 2809-2814.

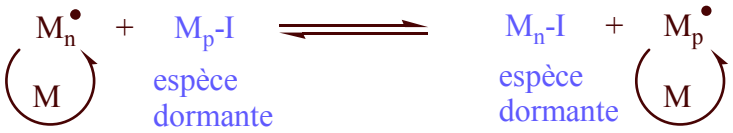


Figure 2- 10 : Mécanisme de l'ITP

Le processus nécessite l'emploi d'une faible quantité d'amorce thermosensible In_2 (diazo ou peroxyde). Les radicaux $In^{\cdot}$ ainsi générés, vont pouvoir évoluer de deux façons différentes (figure 2-11). Ils peuvent tout d'abord s'additionner sur un monomère et ainsi amorcer directement la polymérisation. De plus, $In^{\cdot}$ ou une chaîne en croissance peuvent s'additionner sur un agent iodé A-I présent au départ dans le milieu réactionnel. Cette addition provoque la libération d'un radical $A^{\cdot}$ qui servira d'amorce aux autres chaînes polymères.

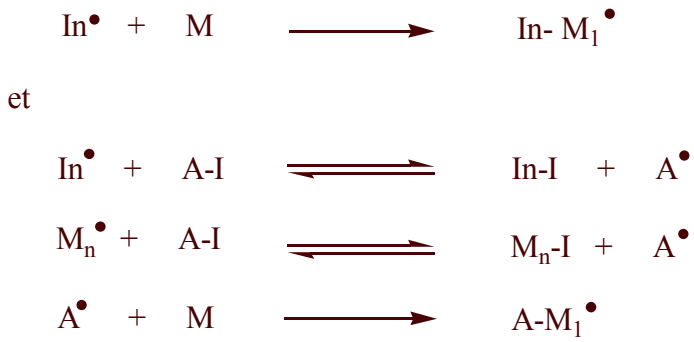


Figure 2- 11 : Amorçage de la polymérisation aux dérivés iodés

Pour que la polymérisation soit contrôlée il est indispensable de déplacer les différents équilibres représentés figure 2-11 vers la formation du radical $A^{\cdot}$. Pour cela, il est indispensable de travailler avec des groupements A particulièrement stabilisés tels que C_6F_{13} ou $C_6H_5CH(CH_3)$.

Cette polymérisation a alors permis de contrôler la polymérisation d'un grand nombre de monomères tel que le styrène, l'acétate de vinyle et les acrylates.

Cependant la préparation des dérivés iodés A-I, précurseurs de radicaux $A^{\cdot}$ hautement stabilisés, est complexe. De plus, ces agents sont généralement difficilement manipulables du fait de leur instabilité. Ceci représente la limitation majeure de cette polymérisation. Elle permet notamment d'expliquer pourquoi la polymérisation contrôlée des méthacryltates n'est, à ce jour, toujours pas possible par ITP.

Les études récentes publiées par le professeur Boutevin[56] ont toutefois montré qu'il était possible de contourner cette difficulté en incorporant au milieu réactionnel, à la place des agents iodés A-I, du diiode.

3.2.2. Polymérisations RAFT [57] et MADIX [58, 59]

3.2.2.1. Principe

Ce procédé est fondé sur l'addition réversible d'un radical propageant ($M_n^{\cdot}$) sur la fonction thiocarbonylthio d'une espèce dormante pour former un radical tertiaire **2.1** stable. Ce radical va par la suite se fragmenter pour donner un nouveau radical propageant ($M_p^{\cdot}$) et une espèce dormante (figure 2-12). L'activation réversible de l'espèce propageante se fait donc par transfert dégénératif de la fonction thiocarbonylthio de la chaîne M_p vers la chaîne M_n.
Ce mécanisme repose sur les travaux effectués au laboratoire en 1988.[60]

Figure 2- 12 : Mécanisme de la polymérisation par addition/fragmentation

L'ensemble de ce processus est contrôlé par le radical **2.1**. Il est indispensable que celui-ci soit suffisamment stable pour que l'addition de la chaîne propageante sur l'espèce dormante soit rapide. Cependant, il doit être suffisamment instable pour fragmenter efficacement et ainsi libérer les chaînes initialement piégées. La nature du groupement Z va alors jouer un rôle capital en modulant la stabilité de **2.1** comme nous le verrons plus en détail par la suite.

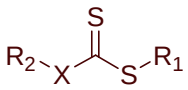
En 1998, deux procédés basés sur ce mécanisme ont vu le jour indépendamment l'un de l'autre.

---

[56] Boyer, C.; Lacroix-Desmazes, P. ; Robin, J.J. ; Boutevin, B. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 12, 4044-4053.
[57] Le, T.P.; Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S.H. International Patent 9801478, **1998**; *Chem. Abstract*, 128: 115390.
[58] Corpart, P.; Charmot, D.; Bradatti, T.; Zard, S.; Michelet, D. WO9858974, **1998** ; *Chem. Abstract*, 130:82018.
[59] Pour des revues récentes sur la polymérisation RAFT et MADIX, voir : Moad, G. ; Rizardo, E. ; Thang, S.H. *Aust. J. Chem.*, **2005**, *58*, 379 et Perrier, S. ; Takolpuckdee, P. *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.*, **2005**, *43*, 5347.
[60] Delduc, P.; Tailhan, C.; Zard, S.Z. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1988**, *4*, 308-310.

Le premier, développé par le professeur Zard et la société Rhodia,[58] prend le nom de MADIX (Macromolecular Design via Interchange of Xanthate). Il s'agit du passage aux macromolécules de la chimie radicalaire des xanthates développée au laboratoire sur les petites molécules.[61] Ce procédé a recours aux structures représentées figure 2-13 pour lesquelles X est un atome d'oxygène (mais les structures pour lesquelles X est un atome de soufre, de phosphore ou d'azote ont également été brevetées) et R_1 et R_2 sont des structures variées.

Le second, développé par le professeur Rizzardo et la société DuPont de Nemours,[57] prend le nom de RAFT (Reversible Addition Fragmentation chain Transfer). Ce procédé a recours aux structures représentées figure 2-13 pour lesquelles X est un atome d'hydrogène, d'halogène, de carbone, de soufre ou un groupement phosphonate $(P(O)(OR')_2$ et R_1 et R_2 sont des structures variées.



X= O (mais aussi S, P, N)
R_1 et R_2 variés

structures des agents MADIX

X= C, S, H, Cl, $P(O)(OR)_2$,
R_1 et/ou R_2 variés

structures des agents RAFT

Figure 2- 13 : Différences entre les agents MADIX et RAFT

3.2.2.2. Mise en pratique

✓ l'amorçage, choix du groupement A

Le processus est amorcé, dans un premier temps, par une faible quantité d'amorceur thermosensible In_2 (diazo ou peroxyde) qui génère quelques radicaux $M_m^{\cdot}$. Ces derniers s'additionnent réversiblement sur un agent RAFT **2.2** (figure 2-14), présent dans le milieu réactionnel qui libère un radical $A^{\cdot}$. C'est le radical $A^{\cdot}$ qui va alors servir d'amorce aux autres chaînes polymères.

[61] Voir chapitre 1.

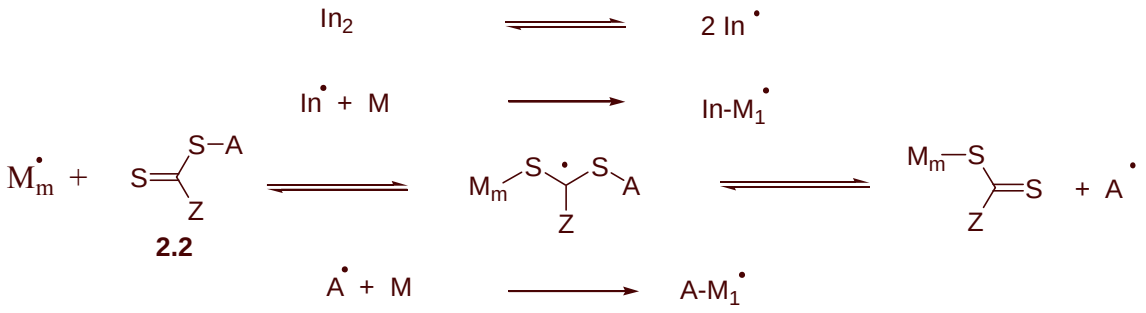


Figure 2- 14 : Amorçage de la polymérisation par addition/fragmentation

Pour que l'amorçage soit efficace, il est indispensable de déplacer l'équilibre (figure 2-14) vers la formation du radical A·. Cette condition est satisfaite lorsque *le radical A· est plus stable que le radical M_m·*. Il ne doit cependant pas être trop stabilisé afin de ne pas ralentir son addition sur le monomère. C'est pourquoi, des groupements A du type isobutyronitrile, $C(CO_2R)(CH_3)_2$ ou $C(CH_3)_2Ph$ sont couramment utilisés.

Une autre méthode consiste à choisir le groupement A de façon à mimer l'extrémité d'une chaîne polymère [62] (ex : A= $CH(CO_2Me)CH_3$ dans le cas des acrylates, A= $CH(CH_3)Ph$ dans le cas du styrène). Ce groupement aura alors la même réactivité que la chaîne et sera vite consommé.

- ✓ <u>choix du groupement Z</u> [63]

Pour que la polymérisation par addition/fragmentation soit efficace, il est nécessaire que l'échange interchaîne du groupement thiocarbonylthio soit rapide devant la propagation. La nature du groupe Z va alors être primordiale car elle va moduler la stabilité et donc le temps de vie de l'adduit **2.1** (figure 2-12).

<u>Cas des monomères stables</u> :

L'étape limitante de la polymérisation des monomères stables (tels que les acrylates) est l'étape d'addition radicalaire de la chaîne propageante sur la fonction thiocarbonylthio. Afin de faciliter cette étape, le groupement Z est choisi de façon à stabiliser l'adduit **2.1**. Dans le cas du procédé RAFT, les agents portant un groupement Z= Ph sont alors généralement

[62] Takolpuckdee, P.; Mars, C.; Perrier, S.; Archibald, S. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 1057-1060.
[63] Conférence donnée par Michelle Coote au laboratoire DCSO de l'Ecole Polytechnique le 06/09/05 et Henry, D.; Coote, M. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 1415-1433.

employés. Dans le cas du procédé MADIX, ce sont les agents portant des groupements Z= OCH_2CF_3 et Z= $OCH(CF_3)P(O)(OEt)_2$ qui donnent les meilleurs résultats. [64]

Les agents RAFT et MADIX n'ont pas un comportement équivalent vis-à-vis des monomères stables et tout particulièrement de ceux de la famille des méthacrylates. En effet, la présence simultanée, au sein de l'agent MADIX, d'un atome de soufre et d'oxygène en α de la liaison C=S rend cette dernière particulièrement forte. Dès lors, l'addition d'un radical stabilisé de type méthacrylate sur cette liaison est plus difficile que sur celle d'un autre type d'agent RAFT. Il en résulte un très mauvais contrôle de la polymérisation des méthacrylates suivant le procédé MADIX alors qu'il peut être bon un présence de certains agents RAFT.

Cas des monomères instables :

L'étape limitante de la polymérisation des monomères instables (tels que l'acétate de vinyle) est l'étape de fragmentation de l'adduit radicalaire. En effet, le haut niveau en énergie du radical propageant rend sa régénération difficile.

Afin de faciliter cette étape, il est nécessaire d'utiliser des groupements Z donneurs d'électrons (Z= OR ou Z= NR_2) qui stabilisent l'espèce dormante 2 (figure 2-12). Cela explique pourquoi les agents MADIX sont de bien meilleurs agents de contrôle de la polymérisation de l'acétate de vinyle que les agents RAFT.

3.2.2.3. Avantages et limitations

Les avantages de ce type de polymérisation sont les suivants :

- elle permet de contrôler un grand nombre de monomères possédant des fonctionnalités variées.
- elle peut être réalisée en solution ou en émulsion dans l'eau.
- Les chaînes polymères obtenues en fin de réaction portent la fonction thiocarbonylthio. Il est alors possible d'une part de les faire croître de nouveau par un nouvel ajout de monomères et d'obtenir alors des polymères à blocs. Il est également possible de traiter chimiquement la fonction thiocarbonylthio pour obtenir de nouvelles fonctionnalités sur l'extrémité ω du polymère.[65] Il est ainsi possible de remplacer par exemple le groupement Z-C(S)S par un hydrogène, un thiol…

[64] Destarac, M.; Taton, D.; Zard, S.; Saleh. T.; Six, Y. *Advances in Controlled/Living Radical Polymerization*, ACS Symposium Series 854, American Chemical Society, K. Matyjaszewski Ed., **2003**, Chapter 37, 536.
[65] Postma, A.; Davis, T.; Moad, G.; O'Shea, M. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 5371-5374 et références citées.

Les principales limitations de ce type de polymérisation sont les suivantes :

- elle nécessite la préparation des agents de contrôle.
- la fragmentation de **2.1** n'est pas toujours immédiate (dans le cas du procédé RAFT). Il en résulte alors un temps de retard à la polymérisation.
- les polymères obtenus sont généralement colorés (dans le cas du procédé RAFT) et peuvent avec le temps dégager une odeur désagréable provenant de la décomposition de la fonction thiocarbonylthio. Il faut cependant noter que des techniques ont maintenant été développées pour ôter efficacement la fonction thiocarbonylthio de l'extrémité du polymère et ainsi résoudre ce problème.[65]
- Il n'existe pas d'agent universel permettant à la fois le contrôle de la polymérisation des méthacrylates et des esters vinyliques : le procédé RAFT contrôle difficilement la polymérisation de monomères instables tels que l'acétate de vinyle ; le procédé MADIX ne permet pas de contrôler la polymérisation des monomères de la famille des méthacrylates.

3.3. Polymérisation contrôlée par terminaison réversible : la NMP [66]

3.3.1. Principe

Le principe de la NMP consiste à piéger réversiblement le radical propageant par un radical nitroxyde persistant (figure 2-15).

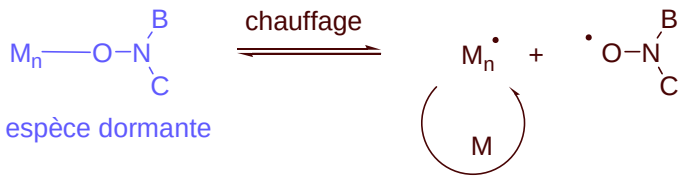


Figure 2- 15 : Mécanisme de la NMP

Ce système est parfaitement géré par l'effet radical persistant.[67]

Il est possible de modifier la durée de vie de l'espèce dormante en jouant sur la gène stérique induite par les groupements B et C et sur la température de polymérisation.

[66] Hawker, C.; Bosman, A.; Harth, E. *Chem. Rev.*, **2001**, *101*, 3661-3688.
[67] Kothe, T.; Marque, S.; Martschke, R.; Popov, M.; Fischer, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, *2*, 1553-1559.

3.3.2. Mise en application

Ce processus est généralement amorcé par une alcoxyamine **2.3** qui se fragmente sous l'effet de la chaleur pour donner un radical nitroxyde persistant et un radical A· qui va s'additionner sur un monomère M et ainsi amorcer une chaîne polymère (figure 2-16).

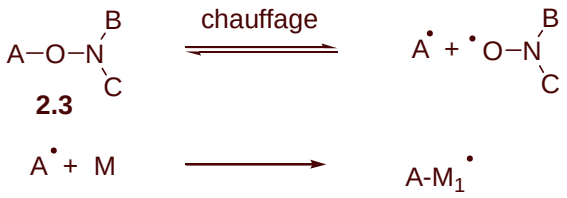


Figure 2- 16 : Amorçage de la NMP

Pour que l'amorçage soit efficace, il est indispensable que le radical A· soit suffisamment stabilisé pour forcer l'équilibre à se déplacer vers la formation des espèces radicalaires. Il ne faut cependant pas qu'il soit trop stabilisé pour ne pas ralentir son addition sur le monomère. Dans la pratique, le groupement A est généralement choisi de façon à mimer l'extrémité d'une chaîne dormante (ex : A= $CH(CO_2Me)CH_3$ dans le cas des acrylates, A= $CH(CH_3)Ph$ dans le cas du styrène). Il aura alors la même activité que la chaîne dormante et il sera vite consommé.
Il est également possible de synthétiser l'alcoxyamine *in situ* en incorporant au milieu réactionnel une amorce thermique de la polymérisation, telle que l'AIBN et un nitroxyde libre.

Dans le cas de la polymérisation des acrylates, il est indispensable, pour contrôler la polymérisation, de compléter cet amorçage par l'ajout d'une amorce thermosensible telle que l'AIBN. Il a également été remarqué que le niveau de contrôle de la polymérisation de ce monomère pouvait être amélioré par l'ajout d'un léger excès de nitroxyde libre.

3.3.3. Utilisation du TEMPO

Pendant des années, le composé TEMPO a été le nitroxyde le plus employé dans le cadre des NMP.
Cependant il existe des limitations à son utilisation qui sont liées *à la trop forte énergie de dissociation de la liaison Polymère-TEMPO.*

En effet, la force de cette liaison provoque de longs temps de réaction et contraint à travailler à des températures élevées (supérieures à 100°C) incompatibles avec une utilisation industrielle en émulsion dans l'eau de ce procédé.

De plus, il découle du travail à de telles températures, l'apparition de réactions parasites pouvant terminer irréversiblement les chaînes en croissance. La disparition de ces chaînes conduit à la présence d'un large excès de radicaux persistants dans le milieu qui tire l'équilibre (figure 2-15) vers la formation de l'espèce dormante. La polymérisation s'arrête alors prématurément.

Dans le cas des monomères capables de s'amorcer thermiquement, ce problème est masqué par le fait que la génération thermique de nouvelles chaînes propageantes consomme l'excès de radicaux persistants. *Le TEMPO est donc un excellent agent pour contrôler la polymérisation des monomères styréniques.*

Dans le cas des autres types de monomères tels que les acrylates, des astuces ont été trouvées pour conserver le contrôle de la polymérisation. Il s'agit d'ajouter régulièrement une amorce thermosensible (telle que l'AIBN) au milieu réactionnel.

3.3.4. Développement d'un nitroxyde nouvelle génération : SG1[68]

Les recherches récentes effectuées dans le domaine de la NMP ont eu pour but de trouver une structure nitroxyde universelle permettant de contrôler la polymérisation de tous les monomères tout en restant dans une gamme de température acceptable. Pour cela, l'effet de facteurs stériques, électroniques et de tensions de cycles sur la force de la liaison C-O a été étudié.[69] A l'issue de cette recherche une nouvelle structure nitroxyde a été développée sous le nom SG1 (figure 2-17) par Atochem/Arkema.[70]

---

[68] Guerret, O.; Couturrier, J.L. Bulletin GFP du 09/03/05, 25-30.

[69] Bertin,D.; Gigmes, D.; Marque, S.; Tordo, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 2638-2650; Fischer, H.; Kramer, A.; Marque, S.; Nesvadba, P. *Macromolecules*, **2005**, *38*, 9974-9984; Siegenthaler, K.; Studer, A. *Macromolecules*, **2006**, *39*, 1347-1352; Grimaldi, S.; Finet, J.P.; LeMoigne, F.; Zeghdaoui, A.; Tordo, P.; Benoit, D.; Fontanille, M.; Gnanou, Y. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 1141-1147; Marque, S.; LeMercier, C.; Tordo, P.; Fischer, H. *Macromolecules*, **2000**, *33*, 4403-4410; Knoop, C.; Studer, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 16327-16333; Benoit, D.; Chaplinski, V.; Braslau, R.; Hawker, C. *J Am. Chem. Soc.*, **1999**, *21*, 3904-3920.

[70] Benoit, D.; Grimaldi, S.; Robin S.; Finet, J.P.; Tordo, P.; Gnanou, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5929-5939.

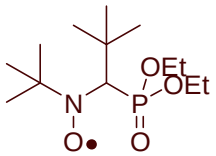


Figure 2- 17 : Structure de SG1

Cette structure se révèle particulièrement efficace dans le contrôle de la polymérisation des monomères styréniques et acryliques en masse et en solution.[71]
De plus, il a été possible de mener une polymérisation contrôlée (mais non vivante) à haute conversion du méthacrylate de méthyle à 50°C.
Enfin les premiers essais en émulsion se sont révélés encourageants.[72]

3.3.3. Conclusion

Le TEMPO a été longtemps la structure emblématique de la NMP. Malgré les limitations présentées précédemment, il permet un bon contrôle de la polymérisation des monomères styréniques ainsi que de celle d'autres monomères sous certaines conditions. Il a également été possible de synthétiser des polymères à blocs ou possédant des architectures intéressantes (polymères en étoiles, ramifiés…). Cependant avec l'émergence des nouvelles techniques de polymérisation RAFT, MADIX et ATRP, les limitations du TEMPO sont devenues trop importantes. Dès lors, pour maintenir la compétitivité de cette technique, il a été indispensable de développer des agents de contrôle plus performants que le TEMPO.

La découverte du composé SG1 a permis de relancer la NMP. Il a été montré que cet agent permettait de contrôler efficacement la polymérisation des monomères styréniques et acryliques. De plus les résultats obtenus dans le cadre de la polymérisation des méthacrylates et de la polymérisation en émulsion sont très encourageants.

[71] Grimaldi, S.; Lemoigne, F.; Finet, J.P.; Tordo, P.; Nicol, P.; Plechot, M.; Gnanou, Y. EP1322696, priorité 2000.
[72] Nicolas, J.; Charleux, B.; Guerret, O.; Magnet, S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6186-6189.

3.4. Polymérisations utilisant des dérivés téllurés et séléniés

Pour finir cette partie consacrée à la description des polymérisations radicalaires contrôlées, je voudrais vous présenter deux types de polymérisation développés récemment autour des dérivés téllurés et séléniés. Ces polymérisations, un peu à l'instar du procédé MADIX, essaient d'appliquer une chimie développée depuis des années sur les petites molécules, à la chimie des polymères. Bien que moins utilisées que les trois précédentes, elles méritent leur place dans ce chapitre.

3.4.1. Polymérisation aux dérivés téllurés [73]

Le principe de la TERP (organoTEllurium-mediated living Radical Polymerization) est schématisé figure 2-18. Un iniferter télluré de type **2.4** se fragmente sous l'effet de la chaleur pour donner un radical télluré semi-persistant et un radical A· qui va amorcer une chaîne polymère. Le phénomène d'activation/désactivation du radical propageant se fait à la fois par dissociation thermique de l'espèce dormante et par transfert dégénératif de l'organotéllure d'une chaîne à l'autre. Il a été montré que, dans ce cas,[74] le transfert dégénératif prédominait sur la dissociation thermique.

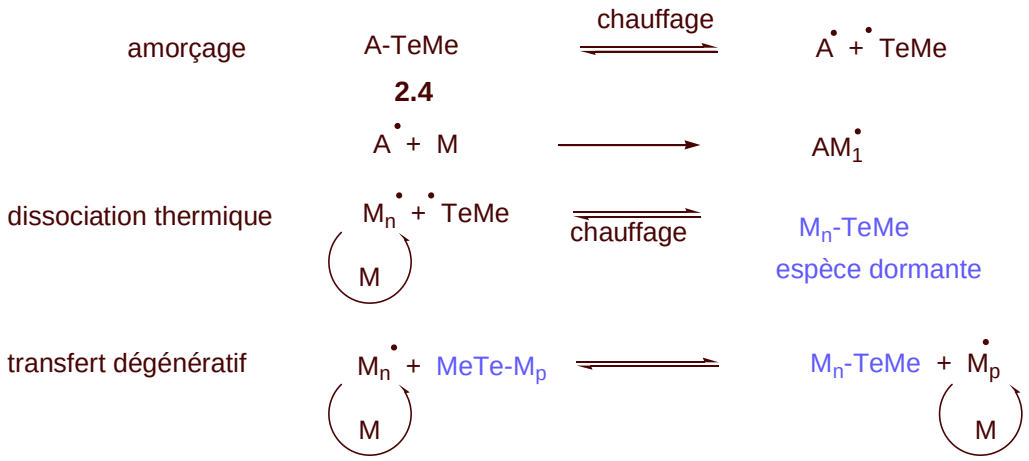


Figure 2- 18 : Mécanisme de la TERP

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le cas du composé **2.4** portant un groument A= isobutyronitrile. Il a en effet été possible de contrôler la polymérisation des monomères

[73] Yamago, S. *Synlett*, **2004**, *11*, 1875-1890 et Yamago, S.; Iida, K.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 13666-13667.
[74] Goto, A.; Kwak, Y.; Fukuda, T.; Yamago, S.; Iida, K.; Nakajima, M.; Yoshida, J.I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 8720-8721.

styrèniques et acryliques par ce biais. De plus, la polymérisation contrôlée du méthacrylate de méthyle a également été rapportée à condition d'incorporer au milieu réactionnel de faibles quantités de ditéllurures.

Toutefois, ce type de polymérisation reste marginal et difficile à mettre en œuvre industriellement du fait de la sensibilité à l'oxygène des initiateurs organotellurés utilisés et de leur coût élevé.

3.4.2. Polymérisation aux dérivés séléniés[75]

La polymérisation aux dérivés séléniés consiste à piéger réversiblement le radical propageant sous la forme d'un organosélénié soit par addition réversible avec des radicaux PhSe$^{\bullet}$ provenant de la dissociation de leur dimère soit par transfert dégénératif du groupement sélénié du dimère vers le macroradical (figure 2-19).

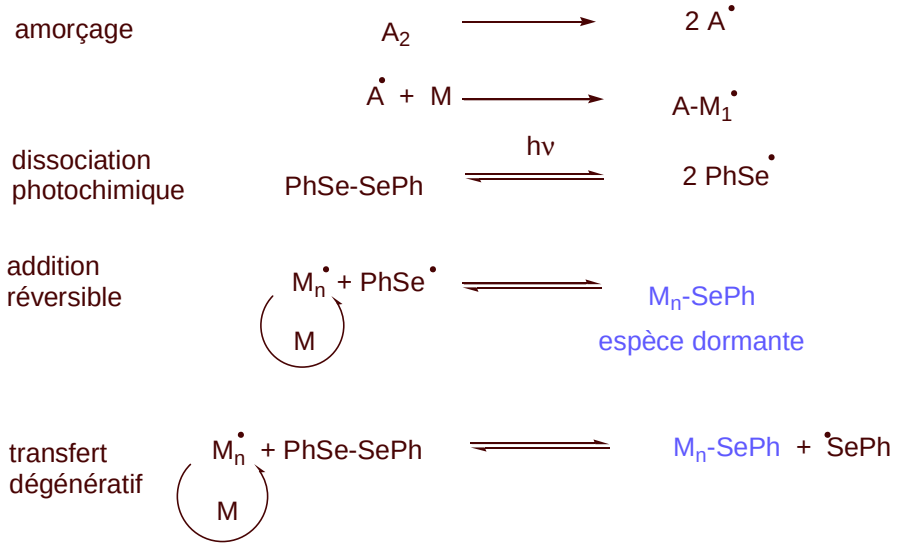


Figure 2- 19 : Mécanisme de la polymérisation aux dérivés séléniés

Ce procédé a été appliqué avec succès à la synthèse de polystyrènes contrôlés. Cependant le degré de contrôle de la polymérisation des autres types de monomères demeure insuffisant.[76] Cela explique le peu d'application de cette méthode connue à ce jour.

---

[75] Kwon, T.; Kondo, S.; Kunisada, H.; Yuki, Y. *Eur. Pol. J.* , **1999**, *35*, 727-737 et Patwa, A.; Tomer, N.; Singh, P. *J. Mat. Sci*., **2004**, *39*, 1047-1049.

[76] Kwon, T.; Kumazowa, S.; Yokoi, T.; Kondo, S.; Kunisada, H.; Yuki, Y. *Macromol. Sci. Pure Appl. Chem*., **1997**, A34, 1553.

Conclusion

Le développement de la polymérisation radicalaire contrôlée a permis de synthétiser des polymères de taille déterminée possédant une faible distribution de masses et présentant des structures variées (polymères à blocs, ramifiés, en étoile…) grâce, notamment, au développement de trois types de polymérisation radicalaire contrôlée : l'ATRP, les procédés RAFT/MADIX et la NMP.

La présence d'une fonctionnalité aux extrémités α et ω du polymère final procure pour cette technique un attrait supplémentaire. La fonctionnalité en α dépend du choix de l'amorceur de départ et peut difficilement être modifiée à l'issu de la polymérisation. L'extrémité ω du polymère porte le groupement Y. Deux voies peuvent alors être suivies :

- il est possible d'une part d'ajouter de nouveaux monomères pour obtenir des structures à blocs variées.
- il est également possible de modifier la fonctionnalité en ω en utilisant des réactions de chimie organique classique. Une grande diversité de structures est alors envisageable en fonction de la réactivité de Y.

Tous les points forts de la polymérisation radicalaire contrôlée que je viens de présenter lui ont permis de se faire une place parmi les autres modes de polymérisations ioniques classiques voire même de les supplanter pour plusieurs raisons. La première d'entre elles est que, comme les radicaux employés sont chimiquement neutres, il est possible de travailler avec une grande variété de monomères (fonctionnalisés ou non). De plus, la simplicité de ce processus qui est, d'une part, compatible avec la présence d'eau et, d'autre part, « facilement » contrôlable thermiquement explique son large potentiel de développement industriel.

Cependant ce type de polymérisation présente un certain nombre de limitations.

Tout d'abord, l'application de l'effet radical persistant n'est pas toujours immédiate et il peut y avoir un certain temps de retard avant que le processus de polymérisation ne commence.

De plus, les réactions de terminaison de même que certaines réactions de transfert sont inéluctables. Une polymérisation complètement vivante est donc impossible à obtenir.

Pour finir, bien que plusieurs formes de PRC se soient développées ces dernières années, aucune d'entre elles n'est parfaite : elles possèdent toutes leurs points forts et leurs points faibles. Aucune ne dispose d'un agent universel, capable de contrôler la polymérisation de

tous les monomères. Il est alors nécessaire d'adapter les conditions de polymérisation à chaque monomère utilisé.

La recherche de nouvelles structures permettant de contrôler ou, au moins, de moduler la polymérisation radicalaire reste donc parfaitement légitime. D'autant plus que l'engouement des universitaires et des industriels pour ce sujet n'a jamais été aussi fort.
Dès lors, les chapitres 4 à 6 de ce manuscrit seront consacrés à la présentation, la synthèse et la caractérisation de nouvelles structures permettant de moduler la polymérisation radicalaire.

Chapitre 3

Application du procédé MADIX à la synthèse d'un nouveau support soluble

Chapitre 3 : Application du procédé MADIX à la synthèse d'un nouveau support soluble

De nos jours, la technique du screening haut débit développée par l'industrie pharmaceutique pour identifier rapidement l'activité biologique des molécules, a augmenté exponentiellement sa demande en nouveaux composés. La synthèse sur support solide a, dès lors, subi un large essor puisque sa simplicité de mise en œuvre permet d'automatiser la préparation de nouveaux substrats. Ceci accélère alors considérablement leur vitesse de production.

Au cours de ce chapitre, je vais décrire la façon dont la chimie des polymères peut être appliquée à la synthèse de petites molécules. Dans ce but, je m'attacherai, tout d'abord, à comparer les processus de synthèse en solution et de synthèse sur supports solides et solubles. Nous verrons par la suite comment la simplicité de mise en œuvre du procédé MADIX lui permet d'être facilement employé au laboratoire pour la synthèse de nouveaux supports solubles.

1. Les différents modes de synthèse

1.1. Synthèse en solution

La synthèse en solution consiste à solubiliser un substrat dans un solvant en présence d'un ou de plusieurs réactifs. Le produit formé est par la suite isolé du brut réactionnel par différentes techniques de purification telles que l'extraction, la précipitation, la distillation, la sublimation ou la chromatographie (figure 3-1).

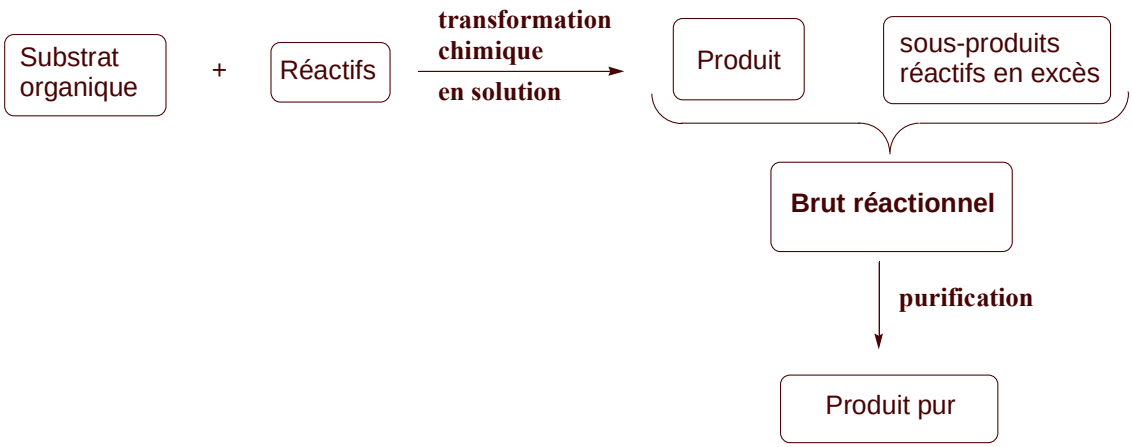


Figure 3- 1 : Principe de la synthèse en solution

Il s'agit du processus le plus largement utilisé en synthèse organique parce que sa mise en œuvre est simple et que des techniques d'analyse telles que la chromatographie sur couche mince (CCM), la spectrométrie infrarouge (IR) ou la RMN permettent de maîtriser le déroulement de ces réactions. De plus, les chimistes organiciens disposent d'un grand nombre de réactifs et de protocoles permettant d'effectuer, avec de bons rendements, toutes sortes de transformations chimiques en solution.

Si le processus de transformation chimique est particulièrement bien maîtrisé au cours d'une synthèse en solution, le processus de purification peut cependant poser problème car sa réalisation nécessite un temps non négligeable.

1.2. Synthèse sur support solide

En 1963, Merrifield[77] propose une méthode originale pour simplifier l'étape de purification lors de la synthèse de peptides. Son idée consiste à attacher le substrat organique sur un support polymère insoluble avant de le mettre en réaction. Une fois la transformation chimique réalisée, le produit souhaité se trouvera toujours attaché au support et pourra donc être extrait du brut réactionnel par simple filtration. Il ne restera plus qu'à détacher la molécule de son support pour isoler le produit souhaité (figure 3-2).

[77] Merrifield, R.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149-2154.

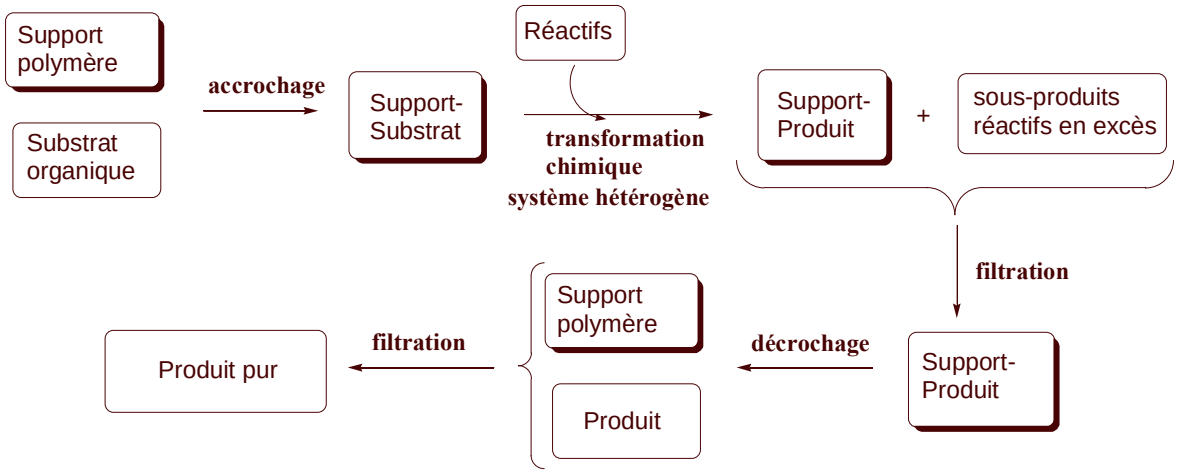


Figure 3- 2 : Principe de la synthèse sur support solide

Un tel processus semble être à priori plus compliqué que le précédent car il présente deux étapes supplémentaires : l'accrochage du substrat sur le support polymère et son décrochage. Cependant ces étapes, ainsi que les filtrations, sont généralement rapides à mettre en œuvre et le temps nécessaire à leur réalisation est généralement inférieur à celui que nécessite la purification du brut réactionnel d'une synthèse en solution. De plus, leur simplicité permet à l'intégralité du processus sur support solide d'être automatisé ce qui représente alors un gain de temps considérable.

La difficulté de cette technique réside néanmoins dans la réalisation de la transformation chimique proprement dite. En effet, les protocoles chimiques, développés pour la synthèse en solution, sont généralement mal adaptés aux systèmes hétérogènes. La réalisation de transformations chimiques sur support solide nécessite donc le développement de protocoles spécifiques. Il est de plus difficile de suivre le déroulement de telles réactions sans décrocher le produit de son support (l'utilisation de la RMN, l'IR et la CCM sont dans ce cas impossibles). Enfin, la présence du polymère peut rendre difficile l'accès des réactifs au substrat.

Ce processus de synthèse sur support solide a été mis en application dans le domaine industriel et académique. Nicolaou[78] rapporte, par exemple, en 1997 la synthèse sur support solide de l'Epothilone A (figure 3-3). Le substrat est alors décroché de la résine via une réaction de métathèse.

[78] Nicolaou, K.C.; Winssinger, N.; Pastor, J.; Ninkovic, S.; Sarabla, F.; He, Y.; Vourloumis, D.; Yang, Z.; Li, T.; Giannakakou, P.; Hamel, E. *Nature*, **1997**, *387*, 268-272.

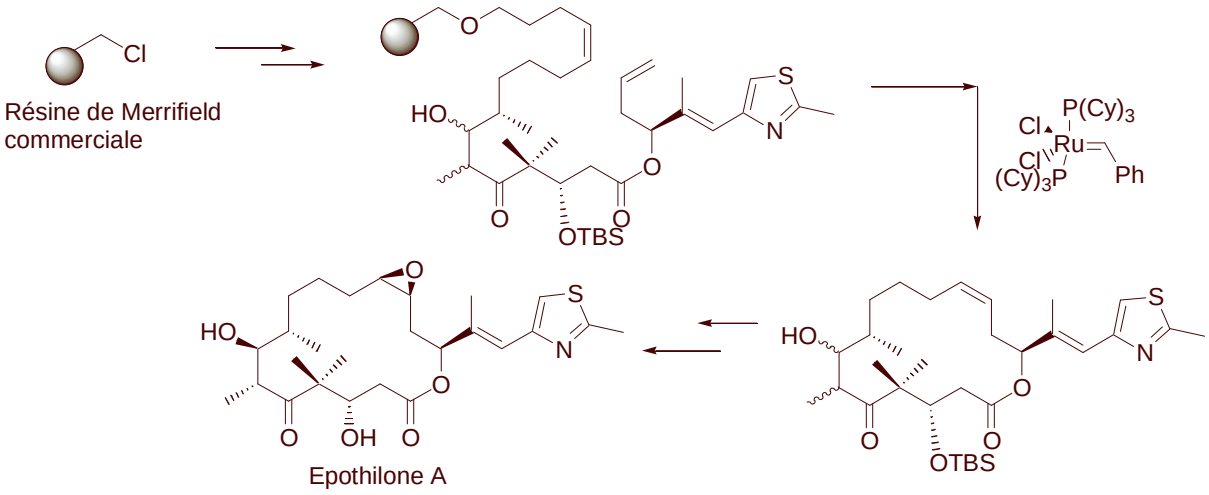


Figure 3- 3 : Synthèse de l'Ephilone A sur support solide par Nicolaou

Un second processus de synthèse sur support solide a été développé plus récemment. Au lieu de fixer le substrat sur le support polymère, ce sont les réactifs qui lui sont attachés. Dès lors, une simple étape de filtration permet de séparer le produit de la réaction de l'excès de réactifs. Ley[79] rapporte ainsi en 2002 la synthèse de la (+)-Plicamine en n'utilisant que des réactifs supportés. Ce type de synthèse reste cependant marginal du fait du coût élevé de tels réactifs.

1.3. Synthèse sur support soluble[80]

Le principe de la synthèse sur support soluble est identique à celui de la synthèse sur support solide sauf que le support polymère utilisé est à présent soluble dans le solvant de la réaction (figure 3-4).

[79] Baxendale, I.; Ley, S.; Piutti, C. *Angew. Chem. Comm. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 12, 2194-2197.
[80] Gravert, D.; Janda, K. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 489-509.

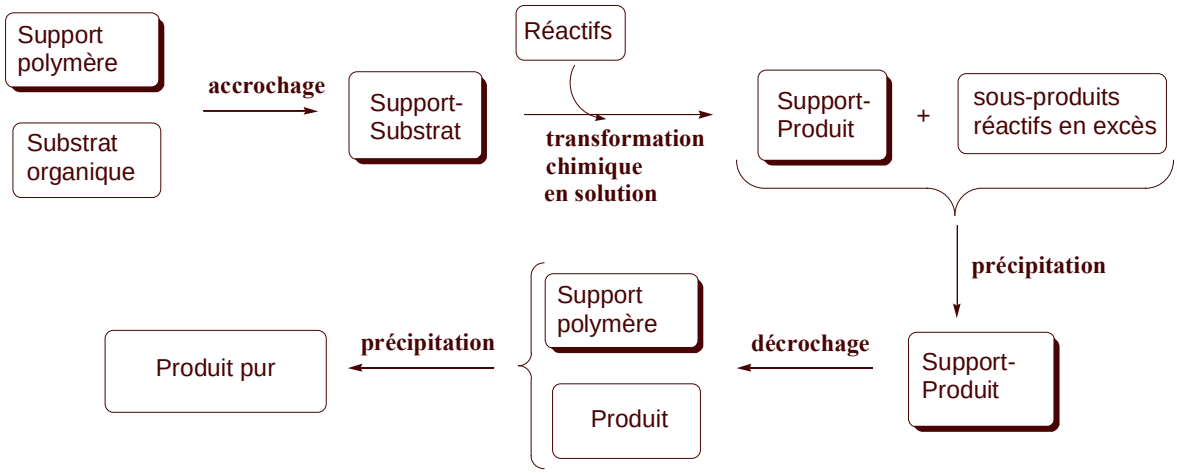


Figure 3- 4 : Principe de la synthèse sur support soluble

La transformation chimique a lieu en milieu homogène. Ainsi, la chimie qui va pouvoir être mise en œuvre sur support soluble, est tout aussi simple et variée que la synthèse classique en solution. De plus, l'utilisation de techniques d'analyses (CCM, IR, RMN) permettra, à nouveau, de suivre le déroulement des réactions mises en jeu.
Une fois la réaction chimique effectuée, le produit sur son support est facilement extrait du brut réactionnel par précipitation dans un solvant dans lequel le polymère est insoluble.

Ainsi la synthèse sur support soluble allie à la fois les avantages de la synthèse en solution et de la synthèse sur support solide, à savoir une transformation chimique facile à mettre en œuvre et une purification rapide.
Malgré de telles propriétés, la synthèse sur support soluble demeure beaucoup moins développée que celle sur support solide.[81] Une raison à cela est qu'il n'existe pas, à ce jour, de support possédant à la fois les propriétés de solubilité désirées, une grande flexible dans le mode d'accrochage des substrats et qui soit inerte vis-à-vis à de processus chimiques variés.
Dès lors, nous avons décidé de mettre à profit les compétences du laboratoire en synthèse organique classique et en synthèse des polymères via le procédé MADIX, pour synthétiser un nouveau support soluble qui, nous l'espérions, répondra à ces exigences. Cependant, avant de présenter les expériences que nous avons menées et les résultats que nous avons obtenus, il est nécessaire que je décrive tout d'abord les éléments constitutifs d'un support polymère.

[81] Quelques applications de la synthèse sur support soluble sont décrites dans : Wentworth Jr., P.; Janda, K. *Chem. Comm.*, **1999**, 1917-1924 et Wentworth Jr., P. *Trends. Biotechnol.*, **1999**, *17*, 448-451.

2. Description d'un support polymère

Un support est constitué de trois éléments (figure 3-5):

- Le polymère. Il confère à l'ensemble du support ses propriétés de solubilité.
- Le substrat. Il va subir les transformations chimiques.
- L'attache. Elle relie le substrat au polymère. Les fonctions chimiques qu'elle contient, vont lui permettre de faciliter l'accrochage et le décrochage du substrat sur le support. L'attache joue également le rôle d'espaceur c'est-à-dire qu'elle éloigne le substrat du polymère de sorte que ce dernier ne vienne pas empêcher le bon déroulement de la transformation chimique.

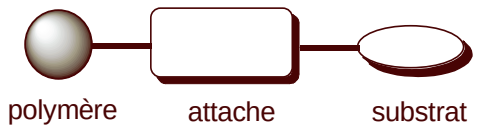


Figure 3- 5 : Les composants d'un support polymérique

Le taux de charge du support est défini comme le nombre de moles de substrat qui peut être porté par 1g de support. Cette valeur est donc représentative de l'efficacité avec laquelle le support remplit son rôle et, à priori, plus la capacité de charge est grande, meilleur est le support.

Ce problème est cependant plus subtil dans le cas des supports solubles. En effet, pour qu'un support soit soluble dans un grand nombre de solvants organiques, le polymère qui le constitue doit être de masse relativement faible. Dès lors, les propriétés physico-chimiques du support, et notamment sa solubilité, peuvent être modifiées par les extrémités de la chaîne polymère et donc par le substrat. Il est alors indispensable de trouver un compromis qui permette d'avoir un bon taux de charge du support tout en conservant le profil de solubilité du polymère.

2.1. Les attaches utilisées

Comme nous l'avons vu précédemment l'attache est l'élément qui sert d'intermédiaire entre le polymère et le substrat.

Une bonne attache *doit être inerte vis-à-vis des conditions expérimentales* mises en jeu au cours de la transformation chimique du substrat. Il s'agit généralement d'un système aromatique peu fonctionnalisé.

Elle *doit posséder une fonction avec laquelle le substrat puisse réagir*. Il s'agit souvent d'un halogène, un alcool, une amine ou un aldéhyde.

Elle doit *idéalement faciliter le décrochage du substrat en fin de synthèse*. Pour cela, une gamme variée d'attaches a été développée.[82] Elles sont généralement classées suivant la méthode de clivage qu'elles nécessitent. Il est alors possible de citer entre autres, les clivages en milieu acide, en milieu basique, par voies photochimiques, oxydatives ou réductrices ou par attaque nucléophile du support.

Les attaches les plus couramment utilisées sont représentées figure 3-6.

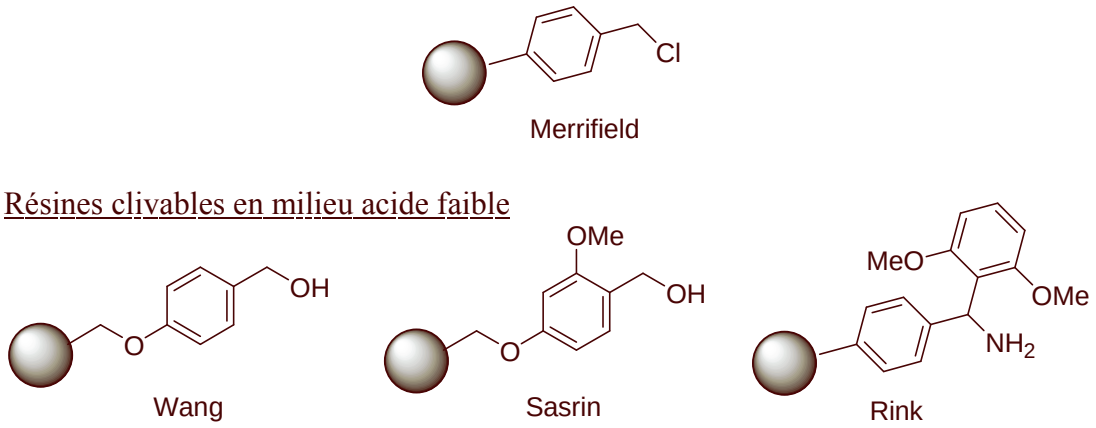


Figure 3- 6 : Quelques attaches parmi les plus connues

L'attache de Merrifield est la plus connue car elle est à l'origine de l'ensemble des travaux de synthèse sur support. Cette attache n'étant pas particulièrement activée, des conditions fortement acides sont nécessaires pour en détacher le substrat.

D'autres résines ont par la suite vu le jour telles que les résines de Wang, Sasrin et Rink. La présence de fonctions éthers en *ortho* et *para* du point d'attache du substrat permet au décrochage de s'effectuer en milieu acide faible. Il est par exemple possible de cliver une fonction ester attachée à la résine de Wang en utilisant un mélange 1/1 de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique. La même réaction peut être effectuée avec seulement 1% d'acide trifluoroacétique dans le cas de la résine Sasrin.

[82] Pour avoir davantage d'informations sur les attaches et leurs stratégies de clivage voir les revues : Guillier, F.; Orain, D.; Bradley, M. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 2091-2157 et James, I. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 4855-4946.

2.2. Les polymères utilisés

Un grand nombre de polymères a été utilisé dans le cadre de la synthèse sur support soluble. Nous pouvons notamment citer le polystyrène, le poly(oxyde d'ethylène) (PEO) ou le polyacrylamide (figure 3-7).

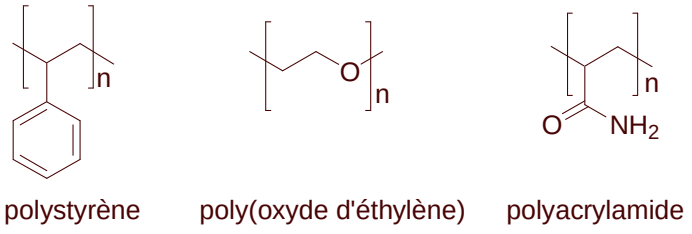


Figure 3- 7 : Quelques polymères utilisés en synthèse sur support soluble

Le poly(oxyde d'éthylène) [80] (de taille comprise entre 3000 et 5000 Da) est de loin le polymère le plus utilisé dans le cadre de la synthèse sur support soluble du fait de son profil de solubilité. En effet, sa bonne solubilité dans la DMF, le dichlorométhane, le toluène, l'acétonitrile, le méthanol et l'eau permet de réaliser des transformations chimiques sur support soluble dans l'ensemble de ces solvants. Il est cependant complètement insoluble dans le diéthyléther, l'isopropanol et l'éthanol à froid ce qui permet de récupérer l'intégralité du produit-supporté à l'issu de la transformation par précipitation dans l'un de ces solvants.
Cependant, sa faible solubilité dans le THF et sa bonne solubilité dans l'eau peuvent, dans certains cas, limiter son domaine d'utilisation.[83]

Le polystyrène linéaire est également un bon polymère pour la synthèse sur support puisqu'il est soluble dans la plupart des solvants organiques et qu'il est insoluble dans l'eau et le méthanol.
Les polystyrènes linéaires sont généralement synthétisés par copolymérisation du styrène et du *p*-chlorométhylstyrène (figure 3-8).

[83] Gravert, D.; Janda, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1513- 1516.

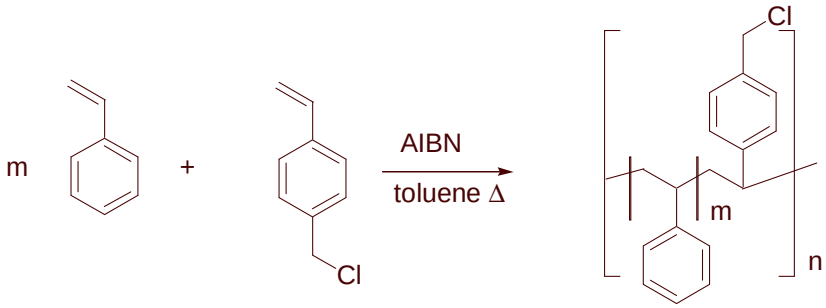


Figure 3- 8 : Synthèse des supports polystyrènes par copolymérisation

La différence de proportion m entre le nombre d'unités styrène et *p*-chlorométhylstyrène introduit dans le copolymère permet de moduler le taux de charge du support obtenu.

Ces polystyrènes sont préparés suivant un processus de polymérisation radicalaire classique. Cependant, le caractère aléatoire de cette copolymérisation pose le problème de sa reproductibilité puisque, d'un lot à l'autre, le support risque de ne pas présenter le même profil de solubilité. De plus, l'inhomogénéité de ces polymères peut conduire à des fractionnements de la population de chaînes au cours des précipitations successives. Dès lors, nous proposons d'appliquer le processus de polymérisation radicalaire contrôlée MADIX à la synthèse d'un nouveau support soluble.

3. Synthèses de supports solubles effectuées au laboratoire

3.1. Etudes préliminaires

Deux études préliminaires sur la synthèse de supports solubles en utilisant le procédé MADIX ont été effectuées au laboratoire. La première a été réalisée par Béatrice Quiclet-Sire et Agnieska Wilczewska,[84] la seconde par Juan Carlos Ortiz-Lara.[85]

[84] Cette étude a fait l'objet d'une publication : Quiclet-Sire, B.; Wilczeswka, A.; Zard, S.Z. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 5673-5677.
[85] Cette étude est rapportée en 2004 dans le manuscrit de thèse du docteur Juan Carlos Ortiz-Lara mais n'a pas fait l'objet d'une publication.

3.1.1. Etude réalisée par Béatrice Sire et Agnieska Wilczewska

La synthèse du support a été réalisée suivant la méthode « pre-loading » (figure 3-9). Dans un premier temps, le substrat est relié à l'attache. Un halogène présent sur l'attache est substitué par une fonction xanthate. La mise en réaction de ce xanthate avec 15 équivalents de styrène en présence de DLP achève la synthèse du support.

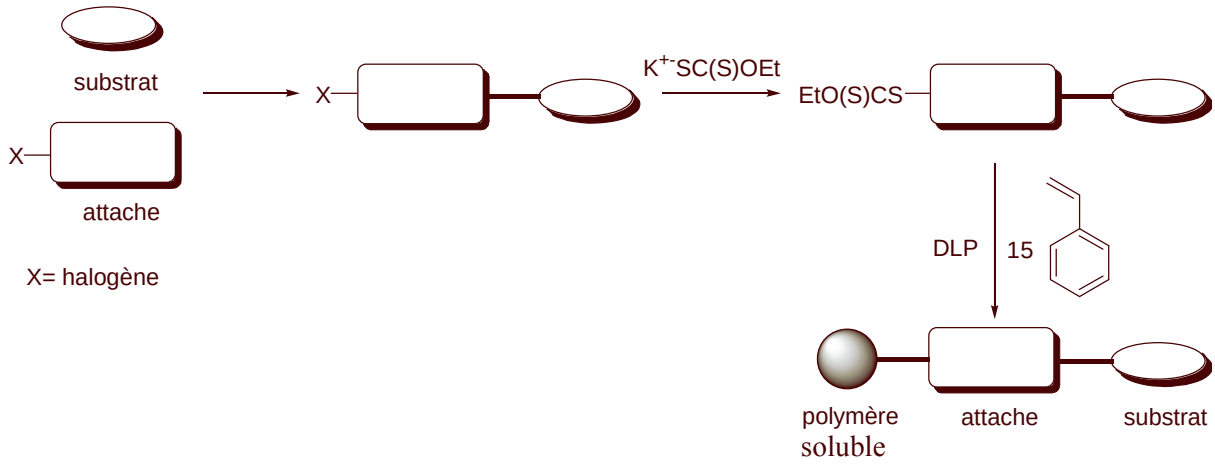


Figure 3- 9 : Synthèse du support soluble par « pre-loading »

Cette technique de polymérisation particulièrement douce a permis d'obtenir des substrats supportés possédant des structures complexes et des groupes fonctionnels divers (figure 3-10), tels que des composés dérivés du maltose (**3.1**) et du cyclitol (**3.2**), des nucléosides (**3.3**) ou des stéroïdes (**3.4** et **3.5**).

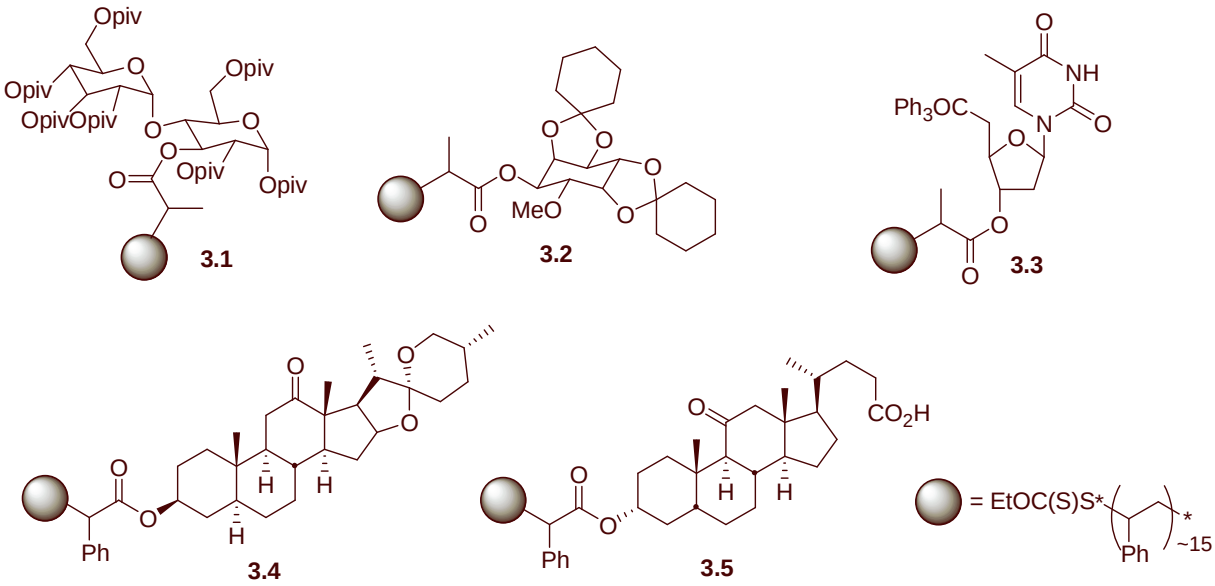


Figure 3- 10 : Substrats supportés complexes synthétisés par B.Sire et A. Wilczewska

Cette étude a également montré qu'un ratio substrat/styrène de 1/15 était un bon compromis. Il permet, en effet, une manipulation facile du support (c'est un solide soluble dans la plupart des solvants organiques et pouvant précipiter dans le méthanol), tout en ayant un taux de charge respectable de l'ordre de 0.5 mmol/g.

3.1.2. Etude réalisée par Juan Carlos Ortiz-Lara

Juan Carlos Ortiz-Lara a effectué la synthèse de quatre supports solubles suivant la technique du « direct loading » : elle consiste à synthétiser, dans un premier temps, le couple attache-polymère représenté figure 3-11 (le polymère mis en jeu au cours de cette étude contient, de nouveau, une quinzaine d'unités styrènes). Le substrat y est accroché dans un second temps.

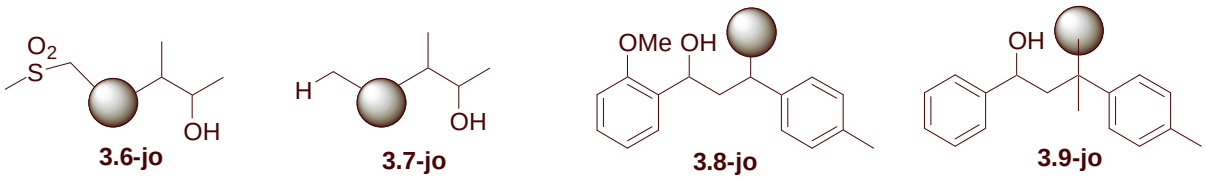


Figure 3- 11 : Complexes attache-polymère synthétisés par Juan Carlos Ortiz-Lara

Chaque attache possède une fonction alcool libre sur laquelle le substrat va pouvoir s'accrocher via une réaction d'estérification. Une fois, la transformation chimique réalisée, le produit pourra être décroché soit par hydrolyse basique (dans le cas de **3.6-jo** et **3.7-jo**), soit par hydrolyse acide (dans le cas de **3.8-jo** et **3.9-jo**) (figure 3-12).

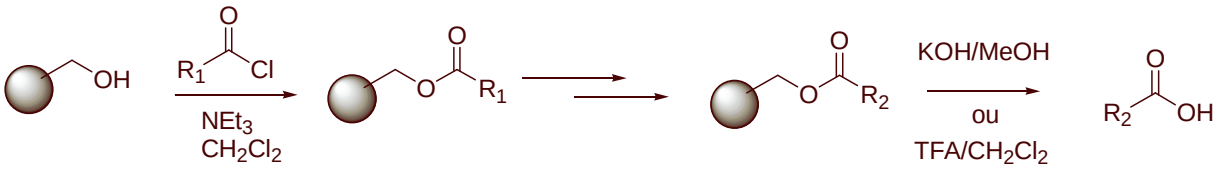


Figure 3- 12 : Mode d'utilisation de ces supports

Cette étude a montré que le simple accrochage et décrochage d'un chlorure de benzoyle (R_1= phényle) est relativement efficace puisque des taux de charge compris entre 0.14 et 0.25 ont été mesurés sur ces supports.

Elle a également montré qu'il était possible d'effectuer des transformations chimiques en utilisant de tels supports et de suivre leur déroulement par simple RMN du proton. Cependant, dans la plupart des cas, le produit issu de ces réactions s'est révélé difficile à décrocher du support (figure 3-13). Ce phénomène pourrait être dû à la trop grande proximité qu'il existe entre le substrat et le polymère.

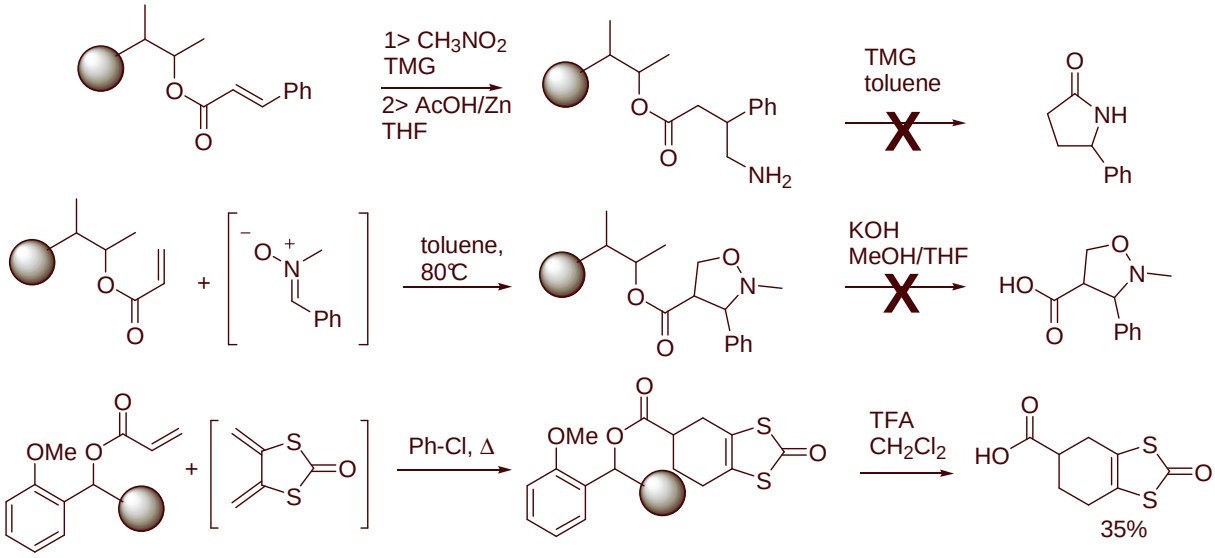


Figure 3- 13 : Exemples de décrochages difficiles du support soluble

3.2. Nouveau support envisagé

Devant ces résultats encourageants, nous avons décidé de poursuivre l'étude de la synthèse d'un nouveau support soluble suivant la technique du « direct loading ».

Pour cela, nous avons, à nouveau, concentré nos efforts sur la synthèse d'un support soluble de type polystyrène. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés au monomère *tert*-butylstyrène pour deux raisons. D'une part, la présence du groupement *tert*-butyle augmentera la solubilité du support dans les alcanes. D'autre part, elle pourra servir de marqueur en RMN du proton. Cela permettra d'évaluer rapidement la taille du polymère synthétisé.

Cependant, étant donné le large domaine d'applicabilité du procédé MADIX, cette approche pourra, par la suite, être étendue à d'autres familles de monomères.

Le choix de l'attache a été plus délicat.

- Elle devait posséder une fonctionnalité permettant la fixation du substrat ainsi qu'un point à partir duquel il était possible de déclencher une polymérisation.

- Les travaux de Juan Carlos Ortiz-Lara ont montré que ces deux fonctionnalités devaient être relativement éloignées pour que le polymère ne gène pas la transformation chimique du substrat ainsi que son décrochage.
- Elle doit idéalement posséder des fonctions tels que des groupements éthérés en *ortho* ou en *para* du point de fixation du substrat afin de faciliter son décrochage en milieu acide.
- Elle doit être facile à synthétiser et nécessiter l'emploi de réactifs bon marché pour que son utilisation puisse être envisagée en milieu industriel.

Les composés du type **3.10** (figure 3-14) que nous avons décidé de synthétiser, semblent répondre à l'ensemble de ces exigences.

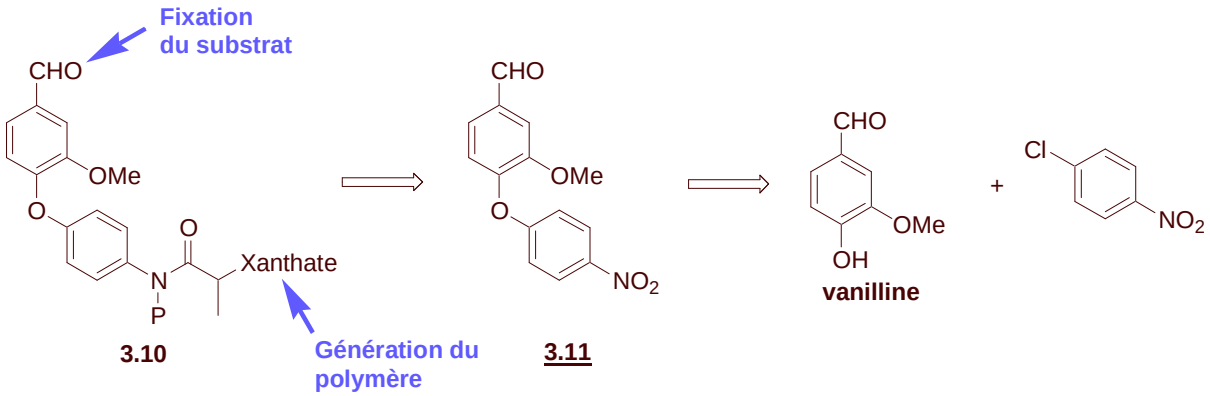


Figure 3- 14 : Description du type d'attache choisi

Le composé **3.10** possède, tout d'abord, une fonction aldéhyde sur laquelle peuvent s'additionner des substrats possédant des fonctionnalités diverses telles que des alcools, des amines, des hydrazines ou encore des acides carboxyliques (sous condition de réduire l'aldéhyde en alcool).

En *para* de cette fonction aldéhyde se trouve, un groupe éther qui facilitera le décrochage du substrat en milieu acide.

L'autre extrémité de **3.10** possède une fonction xanthate à partir de laquelle sera généré le polymère. Il est de plus intéressant de noter que **3.10** possède une structure relativement allongée portant à chacune de ces extrémités soit la fonction aldéhyde soit la fonction xanthate. Cela devrait garantir un bon éloignement du polymère et du substrat.

Le xanthate **3.10** devrait finalement être facile d'accès. En effet, il serait obtenu par réduction puis fonctionnalisation de la fonction nitro de **3.11** qui proviendrait quant à lui de l'addition de la vanilline sur le 1-chloro-4-nitrobenzene : deux réactifs très bon marché (figure 3-14).

4. Préparation des attaches

4.1. Synthèse de l'attache 1

Comme nous l'avions prévu, le composé **3.11** a été obtenu par addition en milieu basique de la vanilline sur le 1-chloro-4-nitrobenzene (figure 3-15).

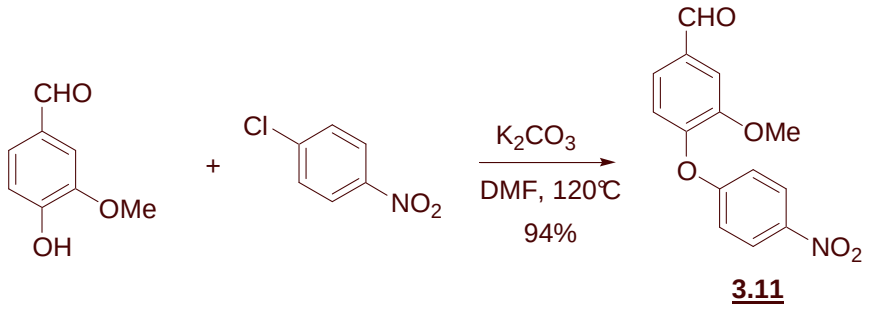


Figure 3- 15 : Synthèse de 3.11

Nous avons par la suite abordé l'étape de réduction du groupement nitro.

4.1.1. Essai de réduction directe du groupement nitro

Un grand nombre de modes opératoires a été testé dans le but de passer de la structure **3.11** à **3.12** (figure 3-16).

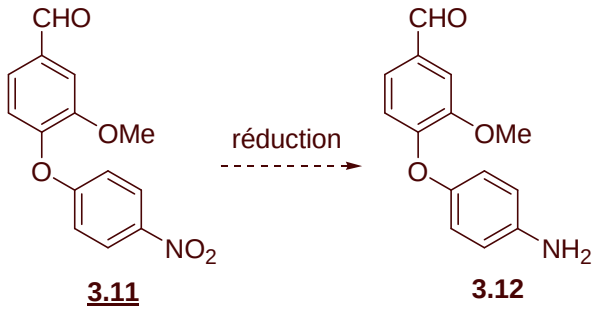


Figure 3- 16 : Réduction du groupement nitro

L'ensemble des résultats obtenus est regroupé dans le tableau qui suit :

Mode opératoire	Résultats
$SnCl_2$ EtOH/HCl Reflux, 20min	Disparition de **3.11** Obtention d'un mélange complexe Ne contient pas **3.12**
$SnCl_2$ EtOH/HCl Reflux, 20h	Disparition de **3.11** Obtention d'un mélange complexe Ne contient pas **3.12**
$FeSO_4$, Ethanol/NH_4OH Reflux, 15h	Disparition de **3.11** Obtention d'un mélange complexe Ne contient pas **3.12**
Fe EtOH/HCl 2M Reflux, 1h	Disparition de **3.11** Obtention d'un mélange complexe Ne contient pas **3.12**
Fe EtOH/HCl 10M Reflux, 3h	Disparition de **3.11** Obtention d'un mélange complexe Ne contient pas **3.12**
Fe AcOH Reflux, 22h	Disparition de **3.11** Obtention unique du composé acétylé **3.13** (figure 3-17)

Tous les protocoles que nous avons mis en oeuvre ont mené à la dégradation totale de **3.12** vraisemblablement par polycondensation des fonctions aldéhydes et amines. Le seul composé valorisable obtenu au cours de cette étude est **3.13** (figure 3-17) résultant du piégeage *in situ* de l'amine **3.12** par l'acide acétique.

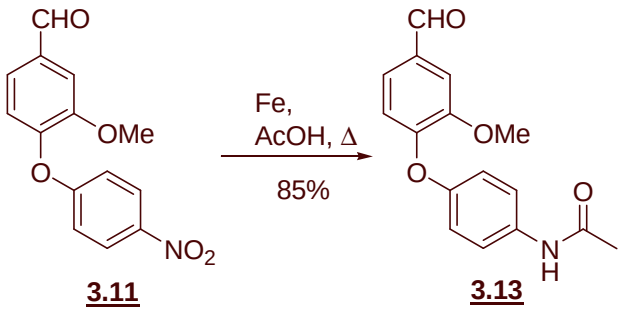


Figure 3- 17 : Réduction et acétylation de 3.11

Il est intéressant de remarquer que, à notre connaissance, c'est la première fois que la réduction d'un groupement nitro et l'acétylation de l'amine obtenue sont réalisées « one pot » sans nécessiter l'emploi d'anhydride acétique.

4.1.2. Passage à l'acétal

Les problèmes que nous avons rencontrés au cours de la réduction du groupement nitro de **3.11** semblent être du à la présence simultanée des fonctions aldéhyde et amine. Nous avons donc, dans un premier temps, décidé de protéger la fonction aldéhyde sous la forme de son diméthylacétale. **3.14** a alors été obtenu avec un rendement quantitatif par traitement de **3.11** au triméthylorthoformiate en présence d'APTS (figure 3-18).

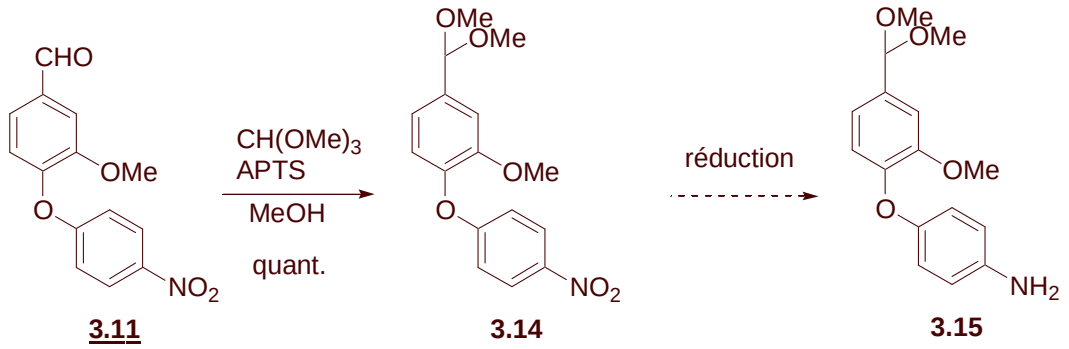


Figure 3- 18 : Protection de l'aldéhyde sous la forme d'un diméthylacétale

Nous avons, par la suite, tenté de réduire le groupement nitro de **3.14**. Plusieurs protocoles ont pour cela été mis en œuvre. L'ensemble des résultats obtenus est regroupé dans le tableau qui suit :

Mode opératoire	Résultats
$SnCl_2$ MeOH/HCl Reflux, 21h	Déprotection de l'aldéhyde Polymérisation
Fe MeOH/HCl Reflux, 3h	Extraction difficile du milieu réactionnel **3.14** est le seul composé isolé
$FeSO_4$ MeOH/NH_4OH Reflux, 35h	Extraction difficile du milieu réactionnel Absence de **3.14** et **3.15**
H_2 (1 bar), Pd/C MeOH, ta, 8jours	5% de conversion obtention d'un mélange contenant **3.11**, **3.14** et **3.15**

Aucun des modes opératoires que nous avons testés n'a permis de réduire efficacement **3.14** en **3.15**.

4.1.3. Tentative de fonctionnalisation de **3.13**

Devant cette série d'échecs, nous nous sommes alors tournés vers le composé **3.13**. Il s'agit du seul produit résultant de la réduction de **3.11** que nous soyons parvenus à isoler. Nous avons, dans un premier temps, cherché à l'acétyler (figure 3-19).

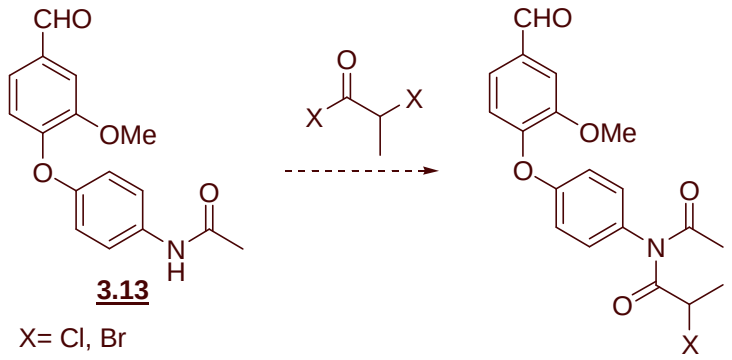


Figure 3- 19 : Essai d'acétylation de 3.13

L'acétylation d'une fonction amide est réputée difficile car le doublet de l'azote est, dans ce cas, peu nucléophile. Nous avons tout de même effectué quelques essais. L'ensemble des résultats obtenus est regroupé dans le tableau qui suit :

Mode opératoire	Résultats
Chlorure de 2-chloropropionyle (X=Cl) Pyridine, 80°C, 8h	Conversion nulle
Bromure de 2-bromopropionyle (X=Br) Sans solvant, 50°C, 8h	Conversion faible Absence du produit attendu
Bromure de 2-bromopropionyle (X=Br) Toluène, 70°C, 26h	Conversion nulle
Bromure de 2-bromopropionyle (X=Br) Toluène, 110°C, 16h	Conversion partielle Obtention d'un mélange complexe Absence du produit attendu

Aucune des conditions que nous avons mises en œuvre ne nous a permis d'accéder au composé di-acétylé désiré.

4.1.4. Réduction de l'amine et préparation du xanthate

Aux vues de ces résultats, la présence d'un premier groupement acétyle sur l'azote empêche toute fonctionnalisation supplémentaire de cet atome. Pour poursuivre la synthèse de l'attache, nous avons donc été dans l'obligation de réduire au préalable la fonction acétyle portée par **3.13**.

Dès lors, les fonctions aldéhyde et amide de **3.13** ont été réduites simultanément à l'hydrure de lithium et d'aluminium pour obtenir **3.16** (figure 3-20). La fonction alcool de **3.16** est ensuite protégée sous la forme de l'éther silylé **3.17** par traitement au chlorure de *tert*-butyle diméthylsilyle en présence de DMAP et de triéthylamine. L'amine secondaire de **3.17** réagit alors facilement avec le bromure de 2-bromopropionyle en présence de DMAP pour conduire au composé **3.18** avec un rendement de 56% sur l'ensemble des trois étapes. L'atome de brome de **3.18** est finalement déplacé par le sel de xanthogénate de potassium et le xanthate **3.19** est obtenu.

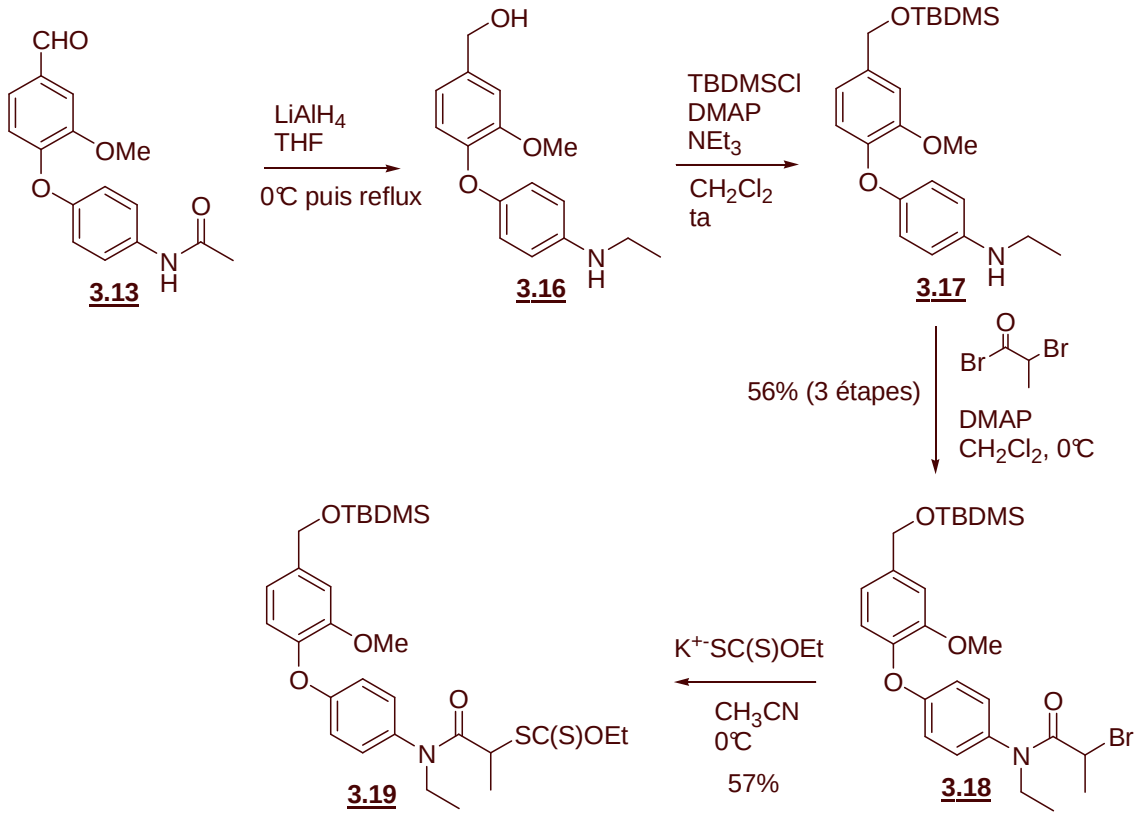


Figure 3- 20 : Préparation du xanthate 3.19

Au cours de cette étude, nous sommes donc parvenus à synthétiser l'attache **3.19** en 6 étapes avec un rendement global de 26%. **3.19** possède à la fois une fonction xanthate qui donnera accès à la partie polymère du support et une fonction alcool protégée par un groupement silylé qui permettra, après déprotection, d'accrocher divers substrats.

La synthèse de **3.19** n'est cependant pas totalement satisfaisante, tout d'abord parce que nous avons eu recours à une protection *tert*-butyle diméthylsilyle relativement chère qui rend peu intéressante l'utilisation de cette attache au niveau industriel. De plus, il est dommage d'avoir été contraint de réduire la fonction aldéhyde contenue dans **3.13**. En effet, bien que la présence d'une fonction alcool dans **3.19** soit intéressante, la fonction aldéhyde permettait une plus grande flexibilité dans le mode d'attache des substrats.

C'est pourquoi, nous nous sommes consacrés, par la suite, à la synthèse d'une nouvelle attache qui conserverait la fonction aldéhyde de départ.

4.2. Synthèse de l'attache 2

L'attache 2 a, de nouveau, été synthétisée à partir de **3.11** provenant de l'addition de la vanilline sur le 1-chloro-4-nitrobenzene. La fonction aldéhyde de **3.11** est alors immédiatement protégée sous la forme du dioxolane **3.20** après traitement au 2,2-diméthylpropan-1,3-diol, en milieu acide (figure 3-21).

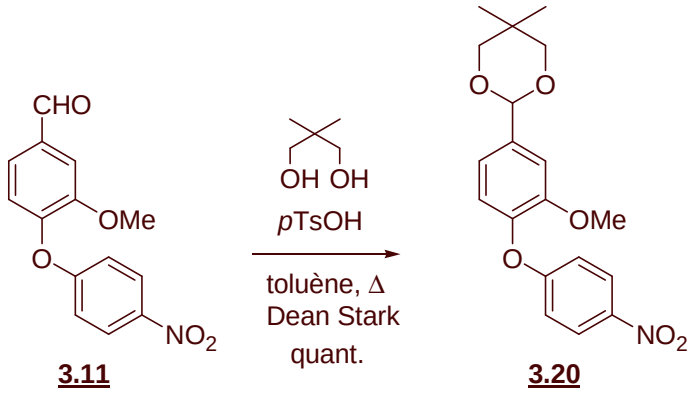


Figure 3- 21 : Protection de la fonction aldéhyde

Nous avons choisi, cette fois-ci, de protéger l'aldéhyde sous la forme d'un dioxolane plutôt que sous celle d'un diméthylacétale comme cela était le cas pour **3.14** (figure 3-18) car il s'agit d'une protection plus robuste. Elle évitera la déprotection prématurée de l'aldéhyde au cours de la synthèse de l'attache.

Aux vues des résultats obtenus avec **3.14**, le seul mode opératoire permettant de réaliser la réduction du groupement nitro de **3.20** en groupe amine est l'hydrogénation, bien que ce processus soit extrêmement lent. Dès lors, la mise sous une atmosphère d'hydrogène de **3.20** durant trois semaines, en présence de palladium sur charbon conduit à la formation de **3.21** (figure 3-22). La fonction amine primaire de **3.21** est ensuite monométhylée en **3.22** suivant le protocole développé par Kadin.[86]

[86] Kadin, S.B. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 7, 1348-1350.

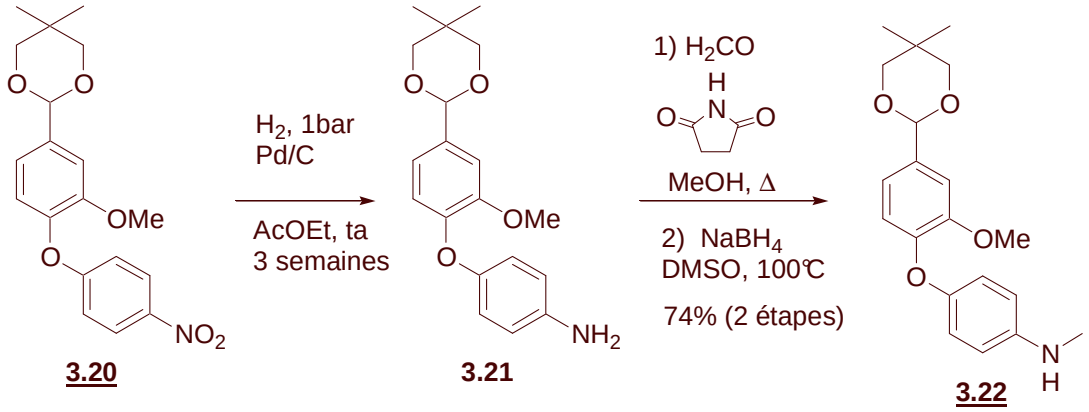


Figure 3- 22 : Préparation de 3.22

3.22 est repris au dichlorométhane et traité avec le bromure de 2-bromopropionyle en présence de DMAP pour donner **3.23** (figure 3-23). Le déplacement de l'atome de brome de **3.23** par un sel de xanthogénate achèvera alors la formation de l'attache 2.

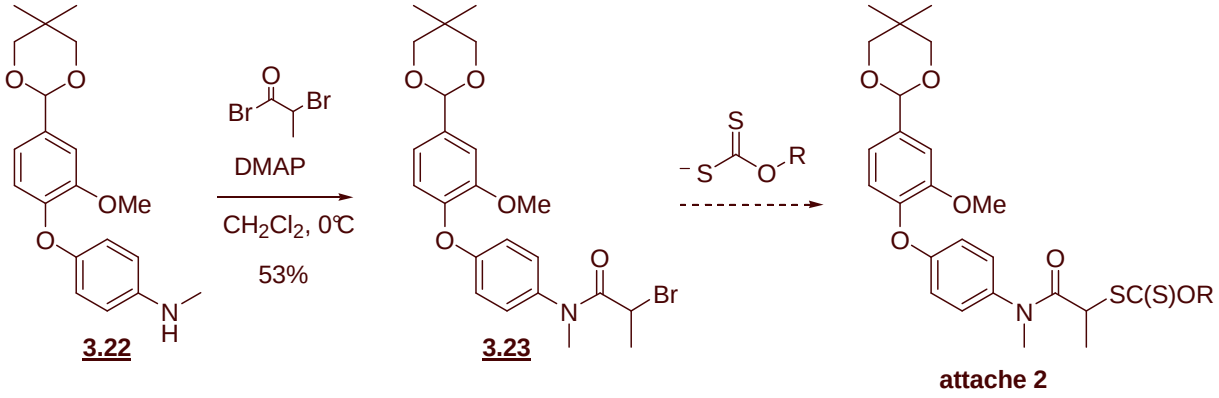


Figure 3- 23 : Fonctionnalisation de 3.22

Plutôt que d'utiliser le xanthogénate de potassium commercial (R=Et) pour effectuer cette substitution nous nous sommes intéressés aux sels **3.24** et **3.25** (figure 3-24). L'intérêt de ces deux sels est qu'ils donnent accès à des agents MADIX permettant un meilleur contrôle de la polymérisation que le sel commercial.[87] De plus, ils sont faciles d'accès par addition en milieu basique de l'alcool (ROH) commercial sur du disulfure de carbone.

[87] Destarac, M.; Taton, D.; Zard, S.Z.; Saleh. T.; Six, Y. *Advances in Controlled/Living Radical Polymerization*, ACS Symposium Series 854, American Chemical Society, K. Matyjaszewski Ed., **2003**, Chapter 37, 536.

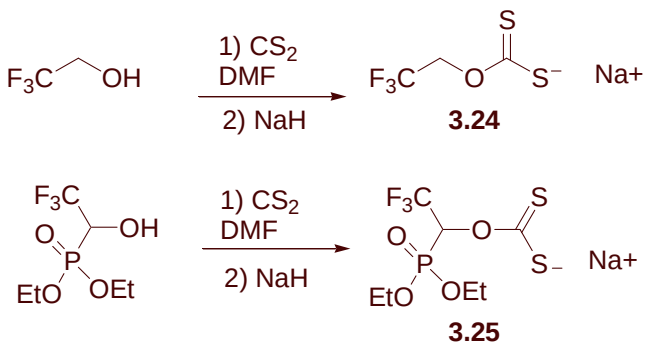


Figure 3- 24 : Préparation des sels de xanthogénate 3.24 et 3.25

Dès lors, les xanthates **3.26** et **3.27** ont été obtenus en mettant en réaction **3.23** avec, respectivement, **3.24** et **3.25** (figure 3-25).

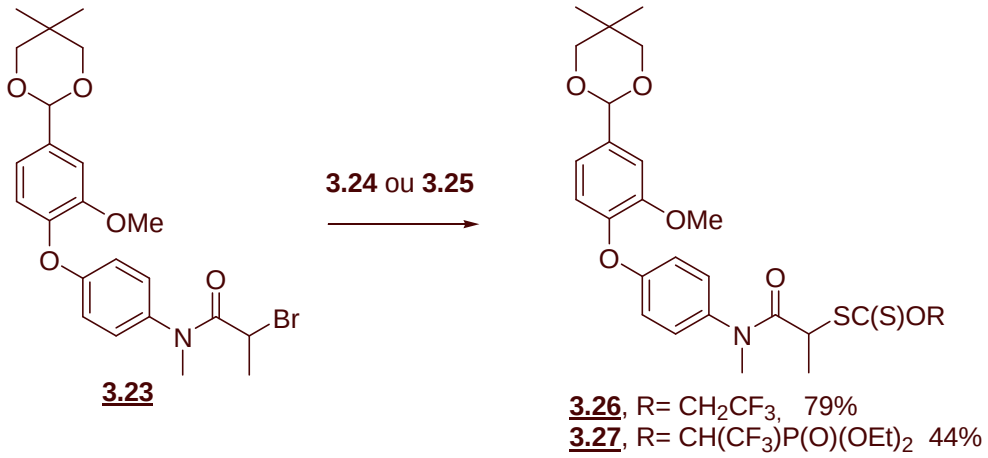


Figure 3- 25 : Préparation des xanthates 3.26 et 3.27

Au cours de cette étude, nous sommes donc parvenus à synthétiser les attaches **3.26** et **3.27**, portant toutes deux une fonction xanthate et un aldéhyde protégé, en 6 étapes avec un rendement global respectif de 29% et 16%. **3.27** étant plus difficile et plus cher à synthétiser que son analogue **3.26**, nous avons décidé de poursuivre uniquement l'étude de **3.26**.

5. Synthèse et utilisation du support

5.1. Synthèse du polymère

La synthèse du polymère s'effectue de la façon suivante : l'attache **3.26** est chauffée à 80°C dans du toluène soigneusement dégazé et sous atmosphère inerte, en présence de 15

équivalents de *tert*-butylstyrène. 2% d'amorceur radicalaire (DLP) sont ajoutés au milieu réactionnel toutes les 1h30. Après 10h de réaction, une CCM nous indique l'absence du xanthate de départ. La précipitation, dans le méthanol à froid, du brut réactionnel nous permet d'isoler le polymère **3.28** sous la forme d'un solide blanc (r= 90%) (figure 3-26).

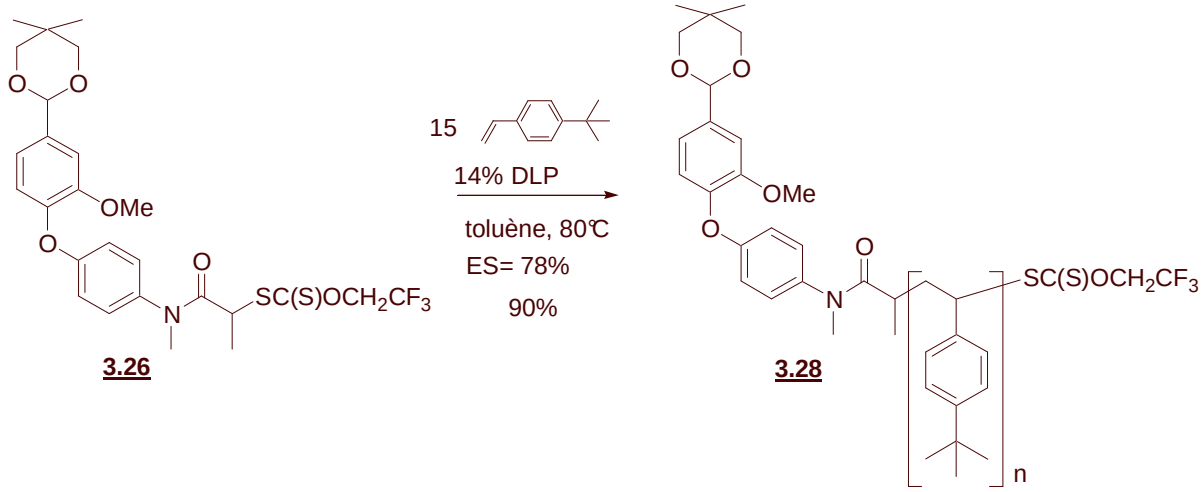


Figure 3- 26 : Synthèse du polymère

L'analyse en RMN du proton de **3.28** confirme la présence résiduelle du groupement xanthate sur le polymère par l'existence d'un multiplet autour de 4.70 ppm caractéristique des 2 protons du groupement OCH_2CF_3. De plus, un singulet à 5.39 ppm prouve que **3.28** porte une fonction aldéhyde protégée sous la forme d'un acétale.

L'analyse CES[88] (Chromatographie d'Exclusion Stérique) de **3.28** (figure 3-27) nous révèle la synthèse d'un polymère possédant un indice de polymolécularité de 1,6 et une masse molaire moyenne en nombre (Mn) de l'ordre de 2800 g/mol. Nous pouvons donc en déduire une valeur de n de l'ordre de 15. D'après les résultats des études préliminaires, ce polymère semble donc, par sa taille, parfaitement convenir à la réalisation d'un support soluble.

[88] Nous avons utilisé un appareil CES commercialisé par Agilent sous le nom agilent 1100 series, équipé de trois colonnes PL gel 10µ, mixed B, montées en séries. Le solvant utilisé est du THF et l'élution des solutés est détectée par indice de réfraction.

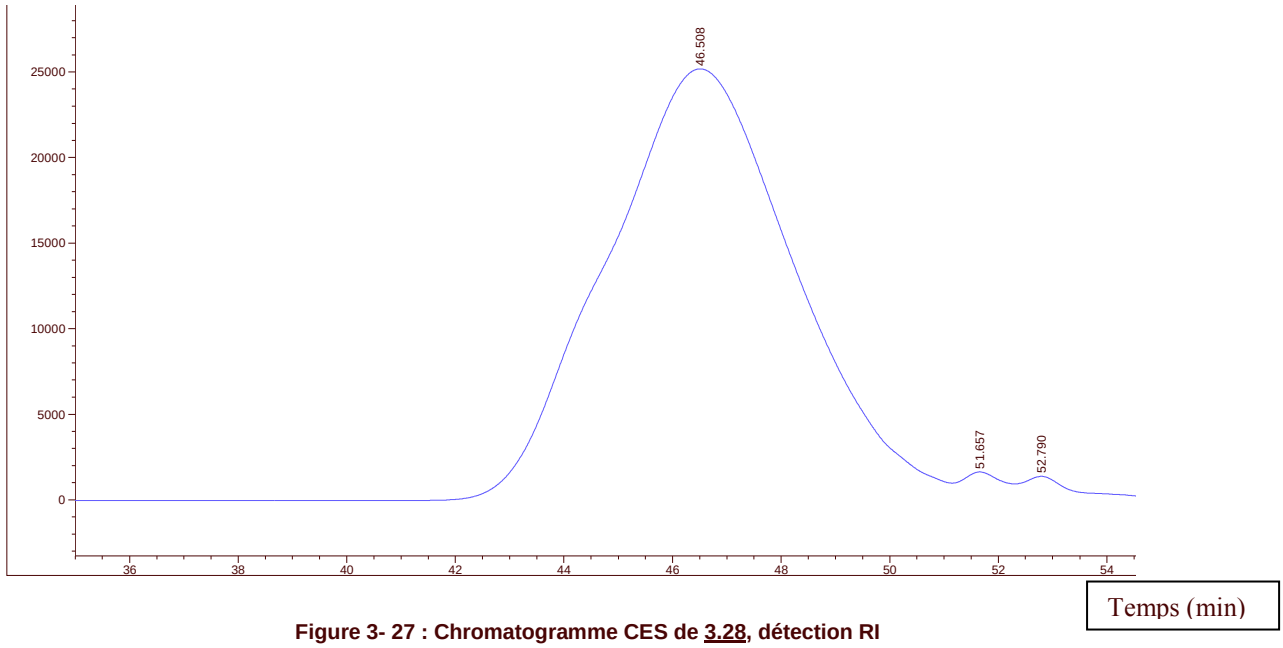


Figure 3- 27 : Chromatogramme CES de 3.28, détection RI

5.2. Fonctionnalisation du support

Par la suite, il va être nécessaire de modifier la structure de **3.28**. En effet, il est indispensable tout d'abord d'éliminer la fonction xanthate contenue dans **3.28** car elle rendrait le support sensible aux attaques nucléophiles. De plus, il va être nécessaire de fonctionnaliser le support afin qu'il puisse accueillir différents substrats.

Dès lors, **3.28** a été mis en réaction, sous atmosphère inerte, au reflux du 2-octanol (174-181°C). 2 eq de peroxyde de *tert*-butyle[89] sont alors ajoutés au milieu réactionnel sur une durée d'environ 30 min. Le suivi par RMN du proton de l'évolution de la réaction montre la disparition progressive du massif à 4.70 ppm représentatif des protons contenus dans la fonction xanthate. La précipitation dans le méthanol du brut réactionnel permet d'isoler le polymère **3.29** dépourvu de fonction xanthate (r= 98%) (figure 3-28).

[89] Cette amorce radicalaire possède un temps de demi-vie de 1 h à 150 °C.

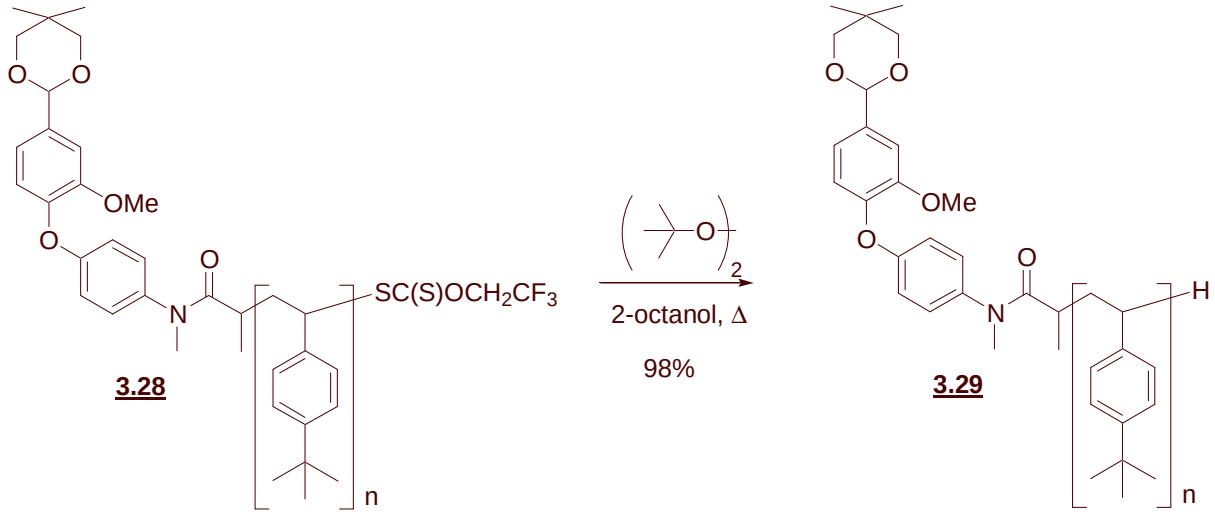


Figure 3- 28 : Réduction de la fonction xanthate

Par la suite, **3.29** est traité par l'acide trifluoroacétique dans un mélange eau / dichloro-méthane dans le but de déprotéger sa fonction aldéhyde. Le suivi par RMN du proton de l'évolution de la réaction montre la disparition progressive du singulet à 5.39 ppm caractéristique du proton se trouvant au pied de l'acétal et l'apparition d'un singulet à 9.92 ppm caractéristique d'une fonction aldéhyde déprotégée. La précipitation dans le méthanol du brut réactionnel permet d'isoler le polymère **3.30** (r= 99%) (figure 3-29).

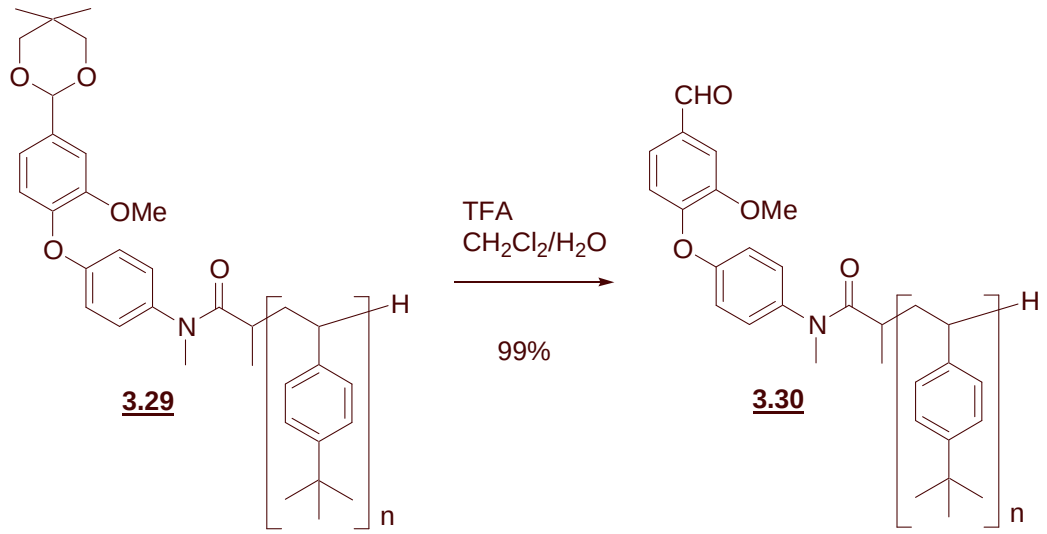


Figure 3- 29 : Déprotection de l'aldéhyde

La présence d'une fonction aldéhyde sur **3.30** va nous permettre d'accrocher sur ce support des substrats aussi variés que des diols, des amines ou des hydrazines.

La réduction de cet aldéhyde en alcool nous donnera, de plus, la possibilité de travailler avec des substrats de type acide carboxylique. Dès lors, une partie de **3.30** a été mise en réaction dans un mélange THF/méthanol en présence de borohydrure de sodium. Le suivi par RMN du proton de l'évolution de la réaction montre la disparition progressive du singulet à 9.92 ppm caractéristique de la fonction aldéhyde et l'apparition d'un singulet à 4.70 ppm caractéristique des protons Ph-CH_2-O. Le polymère **3.31** est isolé en fin de réaction (r= 89%) (figure 3-30).

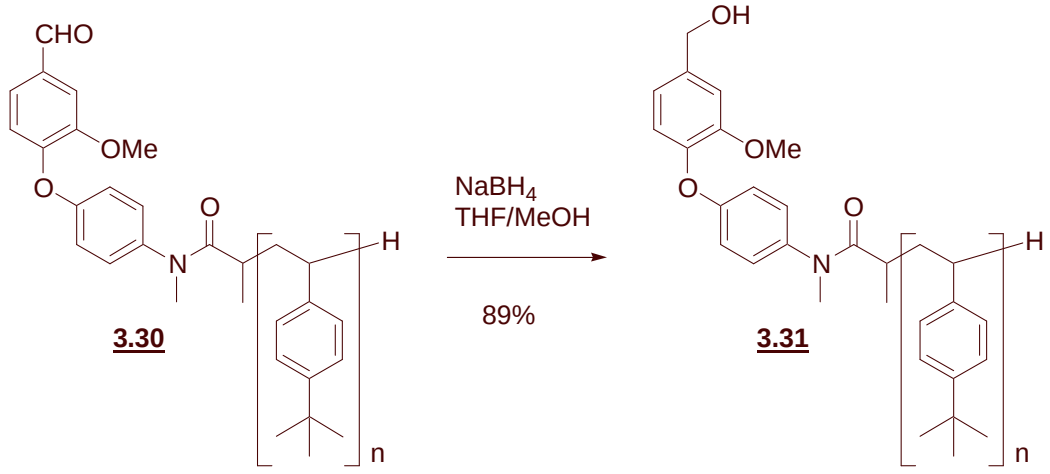


Figure 3- 30 : Réduction de la fonction aldéhyde

5.3. Mesure du taux de charge

Une fois la synthèse des supports **3.30** et **3.31** effectuée, nous avons cherché à évaluer leur capacité de fixation et de relarguage de substrats en mesurant leur taux de charge.

5.3.1. Fixation d'un diol

Le taux de charge de **3.30** a été mesuré en le chauffant en milieu acide, dans le toluène, en présence du diol **3.32**.[90] Dans un premier temps, 150 mg de diol-supporté **3.33** (figure 3-31) est isolé par précipitation dans le méthanol. Après s'être assuré qu'il ne contenait aucun diol **3.32** résiduel, **3.33** est mis en réaction dans un mélange de dichlorométhane, méthanol et acide trifluoroacétique. Après 5h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est précipité dans du méthanol à froid. **3.30** est alors à nouveau isolé sous la forme d'un solide

[90] Synthétisé suivant le protocole décrit dans Kovar, J.; Baer, H.H. *Can. J. Chem.*, **1973**, *51*, 1801.

blanc. La concentration du filtrat suivie de sa purification sur colonne de silice permet d'isoler 6 mg de **3.32**.

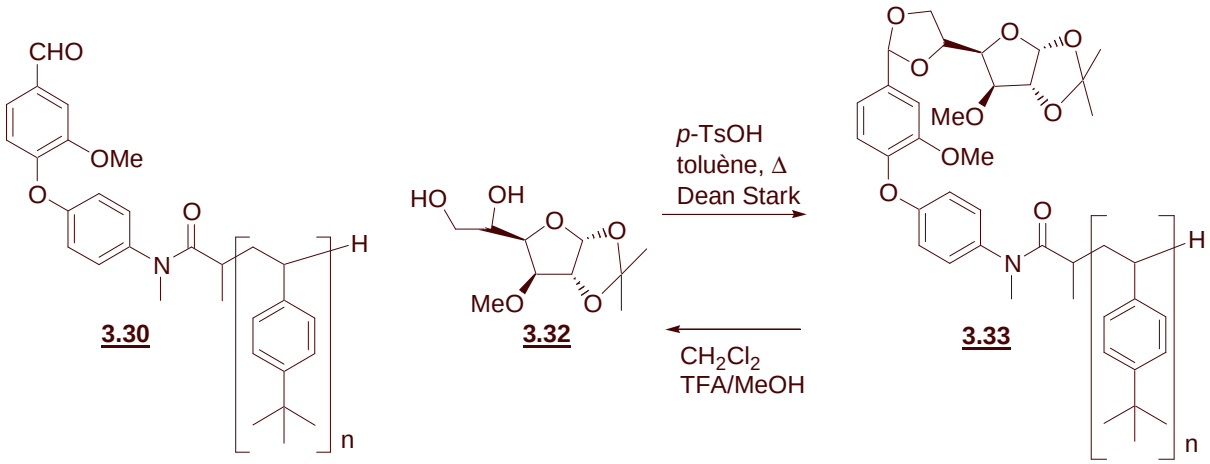


Figure 3- 31 : Accrochage puis décrochage d'un diol sur 3.30

Nous déduisons de cette expérience un taux de charge de 0.17 mmol/g alors qu'il devrait être théoriquement d'environ 0.4 mmol/g, dans le cas où n est égal à 15.

Il s'agit d'un taux de charge acceptable pour un support soluble. Il faut savoir qu'il est très difficile par RMN de visualiser la nature des bouts de chaîne d'un support. Il est alors tout à fait possible qu'une partie de **3.30** ne soit pas terminée par une fonction aldéhyde et ne permette donc pas la fixation du diol. Ceci pourrait expliquer la différence observée entre les taux de charge théorique et expérimental de **3.30**.

5.3.2. Fixation d'un acide carboxylique

Le taux de charge de **3.31** a été mesuré en le faisant réagir avec le chlorure d'anisoyle dans le dichlorométhane, en présence de triéthylamine. La consommation de **3.31** est observée par RMN du proton en suivant la disparition du singulet à 4.70 ppm et par l'apparition d'un nouveau pic à 5.37 ppm. Dans un premier temps, l'ester-supporté **3.35** (figure 3-32) est isolé par précipitation dans le méthanol.

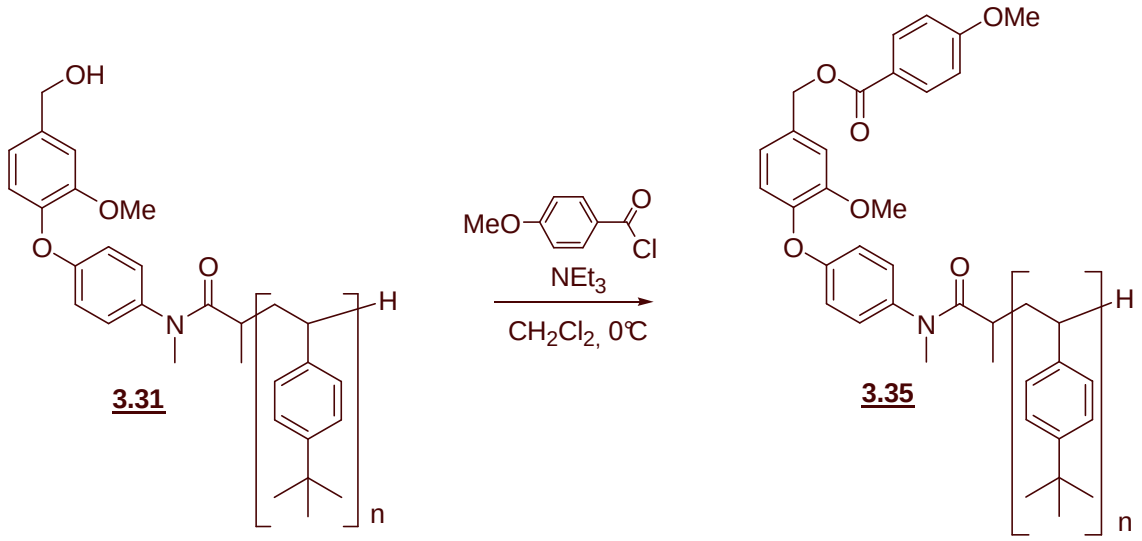


Figure 3- 32 : Accrochage d'un acide carboxylique sur 3.31

Après s'être assuré que **3.35** ne contenait pas d'ester anisique résiduel, 419 mg sont mis en réaction dans un mélange de dichlorométhane et d'acide trifluoroacétique. Après 15h d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est précipité dans du méthanol à froid. 393 mg de polymère est alors à nouveau isolé sous la forme d'un solide blanc. La concentration du filtrat suivie de sa purification sur colonne de silice permet d'isoler 6 mg de **3.34**.

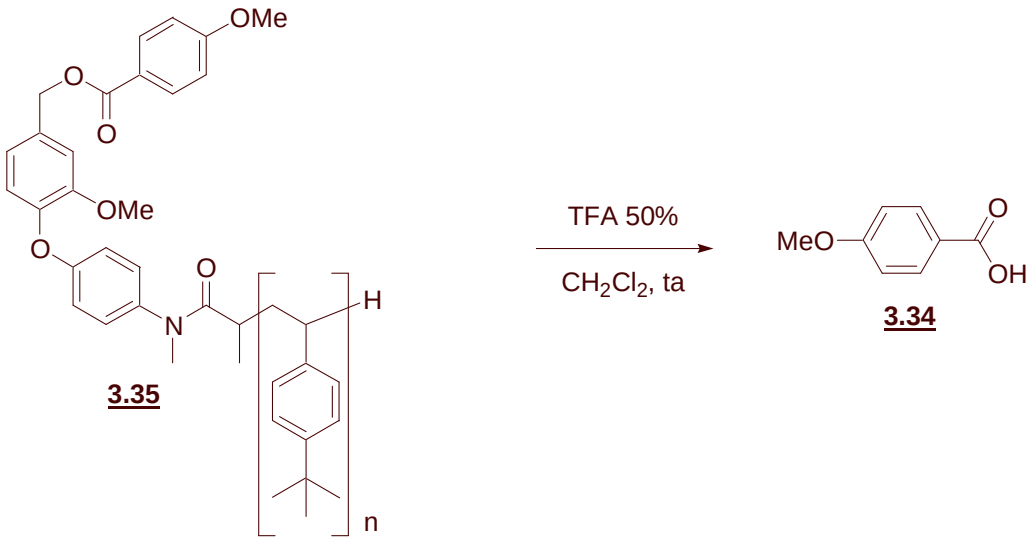


Figure 3- 33 : Décrochage d'un acide carboxylique de 3.35

Nous déduisons de cette expérience un taux de charge de 0.09 mmol/g alors qu'il devrait être théoriquement d'environ 0.4 mmol/g dans le cas où n est égal à 15.

Ce faible taux de charge mesuré s'explique, en partie, par le fait que le polymère isolé après décrochage du substrat présente toujours en RMN du proton un singulet à 5.37 ppm. Il semblerait donc que le substrat ne se soit que partiellement décroché du support.

Pour qu'une attache facilite le décrochage en milieu acide de son substrat, elle doit posséder des groupements R capables de stabiliser le carbocation benzylique **3.36** (figure 3-34).

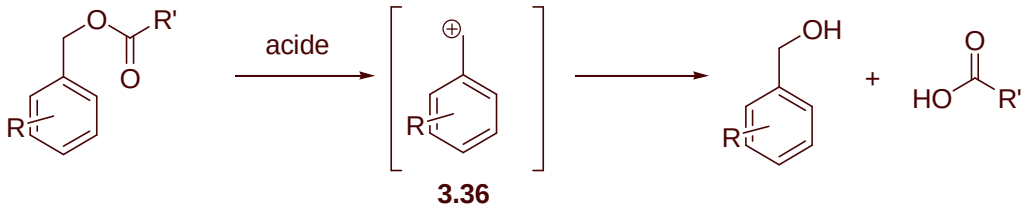


Figure 3- 34 : Décrochage en milieu acide

Ainsi, les résines de Wang et de Sasrin (figure 3-35), connues pour libérer leur substrat en milieu acide faible, sont substituées en *ortho* et/ou *para* du point de fixation du substrat par des groupements alkoxy (méthoxy ou benzyloxy).

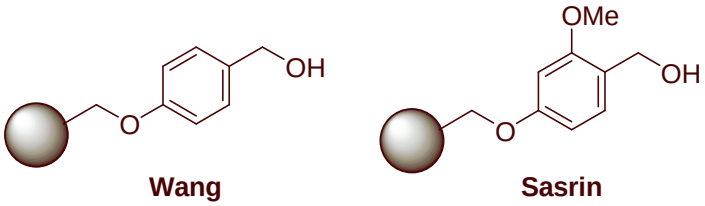


Figure 3- 35 : Les résines de Wang et de Sasrin

La position *para* du point de fixation du substrat sur **3.31** est, quant à elle, substituée par un groupement aryloxy (figure 3-36). Or les groupements aryloxy sont connus pour être de moins bons donneurs d'électrons que les groupements alkoxy. Cette différence de réactivité pourrait expliquer le mauvais décrochage des substrats du support **3.31**. Dès lors, il devrait être possible de résoudre ce problème en travaillant avec le support **3.37** portant un groupement méthoxy en *para* du point de fixation du substrat. Ce support serait synthétisé de la même façon que **3.31** en utilisant, comme réactif de départ, l'isovanilline à la place de la vanilline.

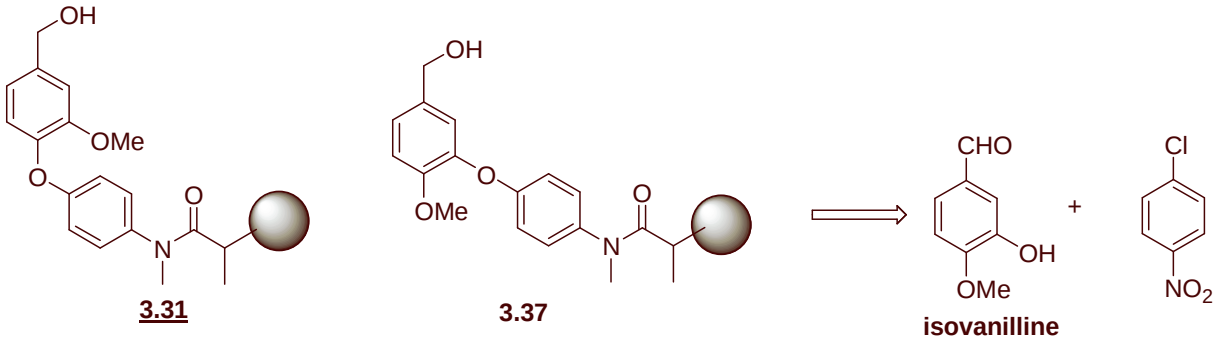


Figure 3- 36 : Structure des supports 3.31 et 3.37

6. Conclusion

Au cours de cette étude, nous sommes parvenus à synthétiser au laboratoire un support facile d'accès et ne nécessitant l'emploi que de réactifs bon marché. Ce support est aisément manipulable car il présente le profil de solubilité d'un polystyrène linéaire :

- il est soluble dans la plupart des solvants organiques ce qui permet de réaliser les transformations chimiques en milieu homogène.
- il précipite complètement dans le méthanol à froid ce qui permet de purifier rapidement le produit-supporté une fois la transformation chimique réalisée.

De plus, la présence de la fonction aldéhyde lui confère une grande flexibilité dans le mode d'attache des substrats.

Cependant, comme nous l'avons vu, ce support présente le désavantage de détacher difficilement son substrat en milieu acide. Ce problème semble être dû au faible effet donneur du groupement phenoxy placé en *para* du point de fixation du substrat. Pour y remédier, nous proposons de synthétiser un nouveau support **3.37**, dérivé de l'isovanilline, qui ne devrait pas présenter cette difficulté.

Cette étude nous a également montré, que la synthèse de petites molécules pourrait tirer de profonds bénéfices de l'utilisation de la technologie MADIX. D'une part, la simplicité de mise en œuvre de ce procédé permet à n'importe quel laboratoire de synthèse organique de synthétiser ses propres supports polymères plutôt que d'acheter des résines commerciales coûteuses. En outre, l'utilisation du procédé MADIX lors de la synthèse d'un support

polystyrène garantit le même profil de solubilité de tous les lots de supports synthétisés contrairement à la technique habituel de copolymérisation. Tout cela pourrait concourir à un meilleur développement de la synthèse sur support soluble.

Dans l'industrie pharmaceutique où les normes de pureté des produits sont extrêmement élevés (supérieure à 99% pour le principe actif), la méthode utilisée habituellement pour atteindre ce niveau de pureté consiste à recristalliser la molécule ou l'un de ces sels. Cependant, lorsque ceux-ci ne sont pas cristallins, des problèmes se posent. Etant donné la douceur des conditions expérimentales de la polymérisation MADIX, celle-ci pourrait constituer une nouvelle technique de purification de ces composés (figure 3-37). Il suffirait, en effet, d'accrocher le principe actif sur une attache et de déclencher une polymérisation. Le principe actif-supporté alors obtenu serait facilement purifié par précipitation. Finalement le principe actif purifié serait isolé après décrochage de son support.

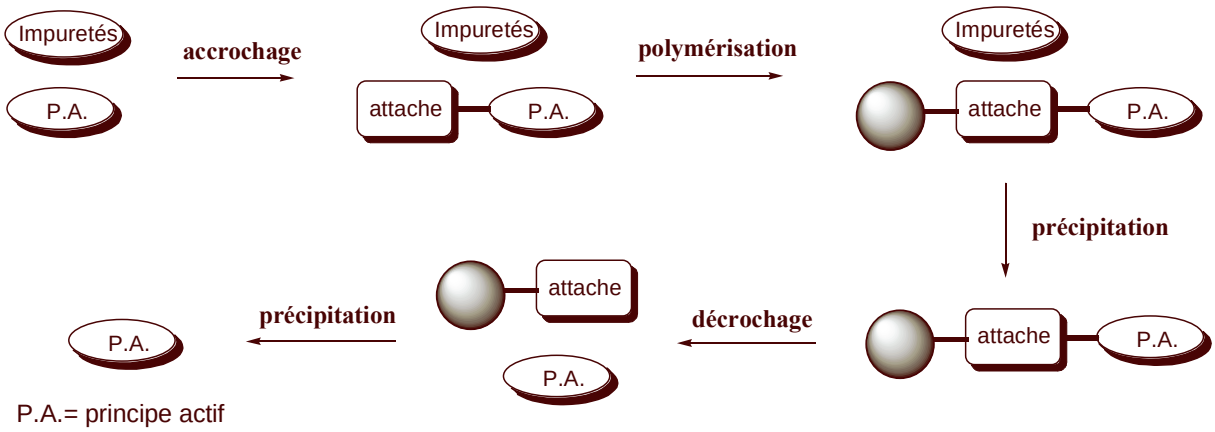


Figure 3- 37 : Nouvelle technique de purification d'un principe actif

Chapitre 4

Synthèse de nouveaux agents modérateurs de la polymérisation radicalaire, les dihydro-pyrazolones

Chapitre 4 : Synthèse de nouveaux agents modérateurs de la polymérisation radicalaire, les dihydro-pyrazolones

En 1998, la société Rhodia en collaboration avec le laboratoire du professeur Zard a été à l'origine du procédé MADIX.[91] Dès lors, elle a tourné ses efforts de recherche à l'application de cette technologie à la synthèse de polymères de spécialité. Cependant le développement de nouveaux matériaux est limité par le mauvais degré de contrôle de la polymérisation des méthacrylates par ce biais. Ceci est particulièrement pénalisant pour Rhodia puisque cette famille de monomères donne généralement accès à des polymères possédant de bonnes propriétés mécaniques, de brillance, ainsi qu'une résistance à l'hydrolyse améliorée par rapport à leurs analogues acrylates. De plus, de nombreux monomères méthacrylates fonctionnels sont disponibles industriellement.

Comme nous l'avons vu au chapitre 2, le contrôle de la polymérisation d'un monomère R par un agent MADIX repose sur la succession d'une étape d'addition de la chaîne propageante sur la liaison C=S du groupement thiocarbonylthio suivie d'une étape de fragmentation de l'adduit formé (figure 4-1).

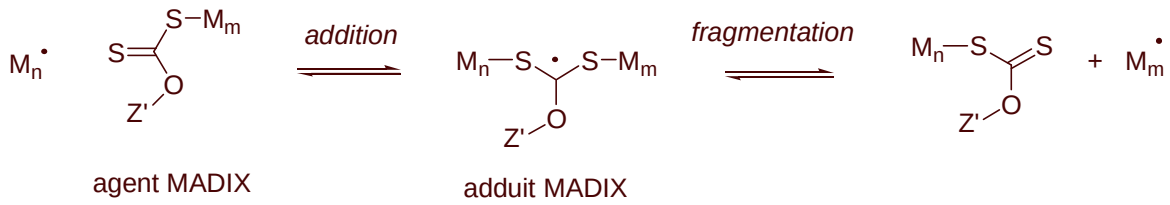


Figure 4- 1 : Principe du procédé de polymérisation MADIX

Dans le cas de la polymérisation des méthacrylates, l'étape limitante est l'addition radicalaire de la chaîne propageante sur l'agent MADIX . En effet, la présence simultanée, au sein de l'agent MADIX, d'un atome de soufre et d'oxygène en α de la liaison C=S rend cette dernière particulièrement robuste. Dès lors, l'addition d'un radical stabilisé de type méthacrylate sur cette liaison est extrêmement difficile. Le transfert de xanthate n'a donc pas (ou quasiment pas) lieu et la polymérisation n'est pas contrôlée.

[91] Se référer au paragraphe consacré aux procédés RAFT et MADIX, chapitre 2.

De plus, si l'on s'intéresse à l'étape d'amorçage (figure 4-2) et sous condition que l'addition de la chaîne propageante sur l'agent MADIX soit possible (ce qui n'a pas été démontré expérimentalement), le radical méthacrylique propageant $M_n^{\cdot}$ est tellement stable que l'adduit radicalaire formé devrait fragmenter de manière à libérer de nouveau la chaîne propageante et non le radical $A^{\cdot}$. Il en résulterait un amorçage inefficace des chaînes et donc un mauvais contrôle de la polymérisation.

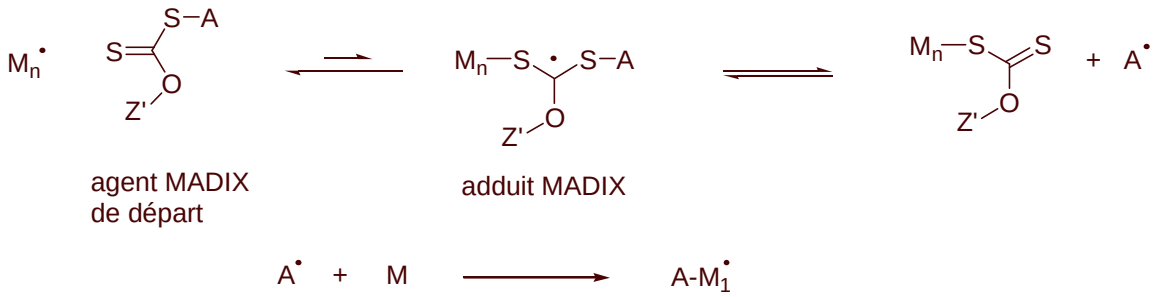


Figure 4- 2 : Initiation de la polymérisation MADIX

Rhodia ainsi que notre laboratoire sont donc toujours prêts à développer de nouvelles méthodologies permettant de moduler la polymérisation radicalaire dans le but ultime de contrôler la polymérisation des méthacrylates.

C'est dans le cadre de ce projet que s'inscrit mon travail de thèse consacré essentiellement à la synthèse de composés isoxazolones et dihydro-pyrazolones et à l'évaluation de leurs propriétés sur la polymérisation de quelques monomères.

Au cours de ce chapitre, je m'attacherai dans un premier temps à la description de ce projet et des travaux préliminaires effectués au laboratoire. Par la suite, je vous présenterai les structures qui ont été synthétisées.

Commençons tout d'abord par examiner comment les structures isoxazolones et dihydro-pyrazolones ont été identifiées au laboratoire comme de potentiels agents modérateurs de la polymérisation radicalaire.

1. Genèse du projet

1.1. Utilisation des isoxazolones au laboratoire

Les structures isoxazolones et dihydro-pyrazolones sont des hétérocycles à 5 chaînons possédant respectivement un enchaînement N-O-C=O et N-N-C=O (figure 4-3).

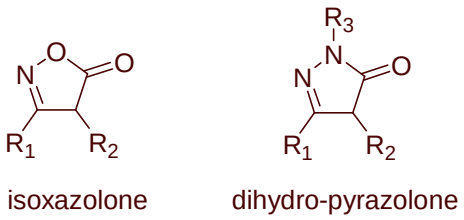


Figure 4- 3 : Présentation des structures isoxazolones et dihydro-pyrazolones

Dans les années 1990, a été mise au point au laboratoire une méthodologie permettant d'obtenir des composés acétyléniques à partir de noyaux isoxazolones selon le mécanisme suivant [92](figure 4-4) : l'action de l'acide acétique sur le nitrite de sodium entraîne la formation *in situ* d'un cation NO^+ qui va nitroser l'atome d'azote d'une isoxazolone. Il en résulte l'ouverture du cycle qui, après dégagement de dioxyde de carbone et d'oxyde nitreux, conduit à l'obtention de l'acétylène **4.2**.

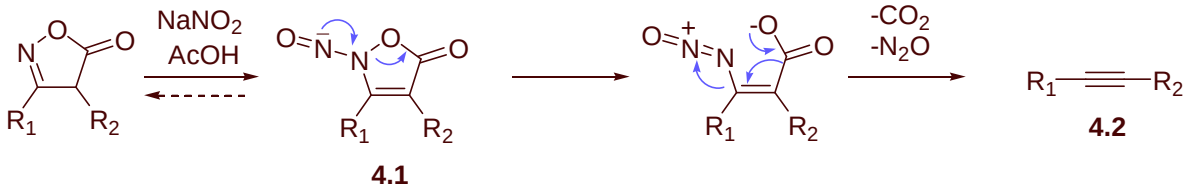


Figure 4- 4 : Synthèse de composés acétyléniques à partir de noyaux isoxazolones

Au cours de cette réaction, il a été observé la formation de sous produits du type **4.5** [93] (figure 4-5).La formation de ce dimère avait déjà été observée par Marchesini[94] au cours de l'addition d'acide nitreux sur une isoxazolone. Dans notre cas, l'obtention de ce composé s'explique par

[92] Zard, S. *Chem. Comm.*, **2002**, 1555-1563 et références citées.
[93] Boivin, J.; Elkaim, L.; Ferro, P.; Zard, S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 39, 5321-5324.
[94] Becalli, E.M.; Manfredi, A.; Marchesini, A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2372 et Becalli. E.M.; Manfredi, A.; Marchesini, A *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 763.

la rupture homolytique de la liaison N-N de **4.1**. Cette dissociation est favorisée par la grande stabilité des radicaux obtenus qui sont, d'une part, l'oxyde nitrique (NO·) et, d'autre part, le radical **4.3** stabilisé par délocalisation de l'électron célibataire sur l'ensemble du cycle. Ces radicaux peuvent se recombiner entre eux et donner les composés **4.1** et **4.4**. Lorsque l'oxyde nitrique gazeux s'échappe du milieu réactionnel, le radical **4.3** n'a pas d'autres choix que de dimériser. On observe alors la formation des composés **4.5**.

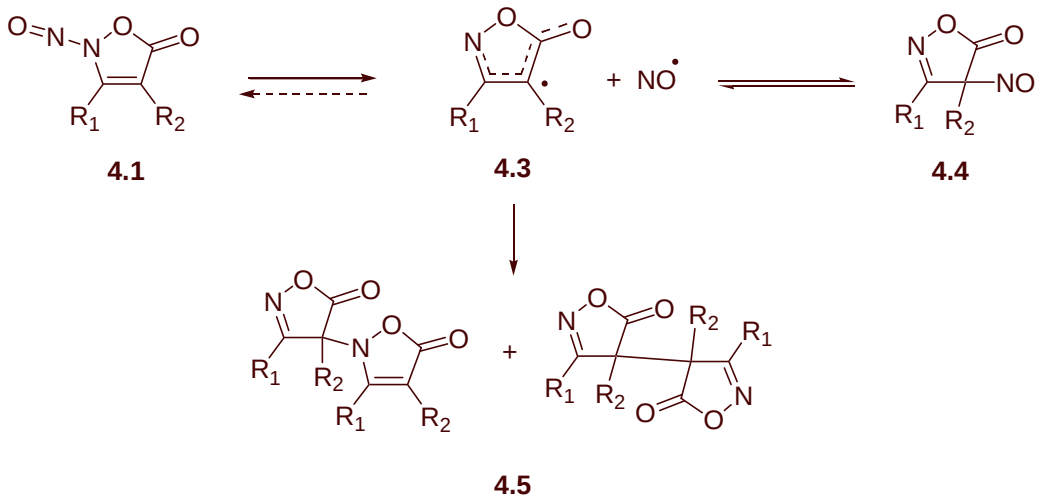


Figure 4- 5 : Réaction parasite apparue au cours de la synthèse des composés acétyléniques

Le radical NO· étant persistant, il a été possible de drainer la réaction vers la formation du composé **4.4** (en équilibre avec la forme **4.1**) et donc de limiter l'effet de la réaction de dimérisation en saturant le milieu réactionnel en oxyde nitrique[95] et en laissant l'effet radical persistant [96] opérer.

Si une solution a été trouvée pour limiter l'effet de cette dimérisation parasite, cette dernière a eu l'avantage d'attirer notre attention sur la réactivité du radical **4.3** et sur les conditions conduisant à sa dimérisation.

[95] Dans le cadre de cette étude, l'oxyde nitrique est synthétisé *in situ* par action du sulfate de fer (II) sur un excès de nitrite de sodium et d'acide acétique.
[96] Pour plus d'informations sur l'effet radical persistant, se référer à la partie qui lui est consacrée au chapitre 1.

1.2. Données bibliographiques

1.2.1. Description des radicaux isoxazolones et dihydro-pyrazolones

La capacité des structures isoxazolones et dihydro-pyrazolones à s'oxyder pour former des dimères a été décrite dans la littérature dès les années 70.[97] Cette propriété est due à la grande stabilité du radical obtenu, délocalisé à la fois sur les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène du cycle, lui conférant alors un certain caractère aromatique (figure 4-6).

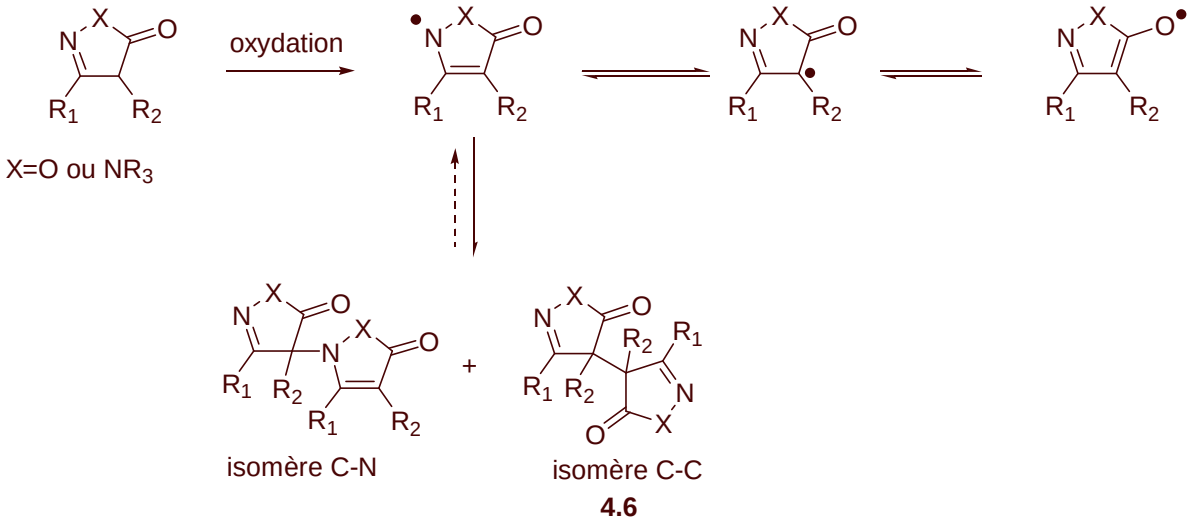


Figure 4- 6 : Oxydation des isoxazolones et dihydro-pyrazolones

Les dimères obtenus peuvent exister sous deux formes isomères : l'isomère C-N pour lequel les deux noyaux sont reliés via une liaison carbone-azote et l'isomère C-C pour lequel les deux noyaux sont reliés via une liaison carbone-carbone. Il faut également remarquer que l'isomère C-C existe sous deux formes diastéréoisomères : *dl* et *méso* selon respectivement que les deux liaisons C=O se trouvent de part et d'autre de la liaison C-C (comme représenté sur la figure 4-6) ou au contraire du même coté.

Dans le cas des isoxazolones, aucune étude portant sur la réversibilité de la réaction de dimérisation ne semble avoir été publiée.

[97] Becalli, E.; Marchesini, A. *J. Heterocycl. Chem.*, **1980**, *17*, 763 ; Becalli, E. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2187-4290 ; Hüttel, R.; Rosner, M.; Wagner, D. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 2767-2782 ; Schultz, M. ; Meske, M. *J. Prakt. Chem ./ Chem .Ztg.*, GE, **1993**, *335*, 607-615.

Ce n'est cependant pas le cas des dihydro-pyrazolones. En effet, les recherches de Hüttel [97] ont porté sur les propriétés de dissociation homolytique de dimères du type **4.6** pour lesquels R_1 est un groupement méthyle, R_2 un groupe aromatique diversement substitué et R_3 un groupement phényle (figure 4-7). Il a montré que, suivant la nature des substituants R portés par R_2, les radicaux dihydro-pyrazolones pouvaient présenter un caractère persistant remarquable.

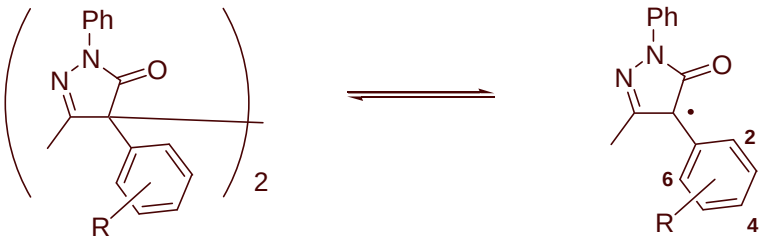


Figure 4- 7 : Dissociation des dimères bi-pyrazolones réalisée par Hüttel

Si nous prenons le dimère possédant un groupement nitro en position 4 comme référence et que nous lui attribuons arbitrairement une capacité de dissociation de 1. Les travaux de Hüttel permettent d'attribuer à chaque dimère étudié la capacité de dissociation suivante [98] :

Nom	Nature de R_2	Capacité de dissociation
4.6a	4-Nitrophényl	1
4.6b	2-Nitrophényl	10
4.6c	2,4-Dinitrophényl	40
4.6d	2,6-Dinitrophenyl	514

Nous remarquons tout d'abord qu'à une température aussi faible que 25°C, il est possible d'atteindre de bons taux de dissociation des dimères. Les meilleurs résultats sont obtenus dans le cas du composé **4.6d** qui cumule un effet de gène stérique causée par la présence de

[98] Ce tableau a été réalisé à partir des données publiées par Hüttel dans Hüttel, R.; Rosner, M.; Wagner, D. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 2767-2782. Les mesures ont été effectuées par colorimétrie à 25°C dans le chloroforme avec des concentrations en dimères de 0.1 mol.L^{-1}.

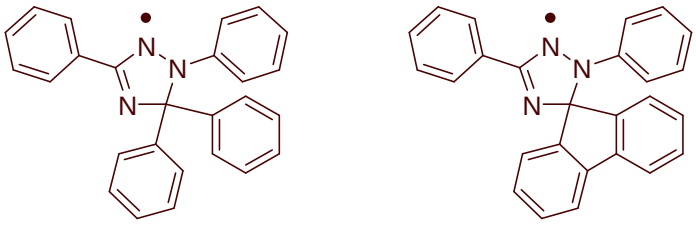
substituants en position 2 et 6 sur R_2 et un effet attracteur des groupements nitro qui stabilisent le radical obtenu. Il est cependant intéressant de remarquer que l'ajout d'un groupement encombrant sur R_2 multiplie par 10 le taux de dissociation du dimère (comparer les résultats obtenus dans le cas des composés **4.6a** et **4.6b** d'une part et **4.6c** et **4.6d** d'autre part), alors que l'ajout d'un groupement attracteur ne multiplie ce taux que par 4 (comparer **4.6b** à **4.6c**). Il semblerait donc que la gène stérique ait un plus gros impact sur la fragilité de la liaison C-C du dimère que l'effet électronique.

Malgré des propriétés aussi intéressantes, les structures dihydro-pyrazolones n'ont à notre connaissance, jamais été étudiées dans le cadre d'une polymérisation.
Un cas de polymérisation utilisant des radicaux persistants possédant une structure proche de celle qui nous intéresse a attiré notre attention : il s'agit de la polymérisation radicalaire contrôlée par les radicaux triazolinyles.

1.2.2. Utilisation des radicaux triazolinyles en polymérisation

Les radicaux triazolinyles sont des radicaux persistants. Leur squelette central est formé d'un cycle à 5 chaînons portant 3 atomes d'azote (figure 4-8). Cette structure ressemble fort à celle des dihydro-pyrazolones pour lesquelles les groupement R_1 et R_3 sont des phényles.

Müllen et son équipe ont principalement étudié l'effet de deux radicaux triazolinyles (composés **4.7** et **4.8**) sur la polymérisation du styrène et du méthacrylate de méthyle.[99]



4.7 **4.8**

Figure 4- 8 : Radicaux triazolinyles étudiés par Müllen

[99] Klapper, M.; Brand, T.; Steenbock, M.; Müllen, K. ACS Symposium Series, American Chemical Society, **2000**, Chapter 11, 152-166 ; Steenbock, M.; Klapper, M.; Müllen, K. *Acta Polymer.*, **1998**, *49*, 376-378 ; Steenock, M.; Klapper, M.; Müllen, K .; Bauer, C.; Hubrich, M. *Macromolecules*, **1998**, *31*, 5223-5228 ; Colombani, D.; Steenbock, M.; Klapper, M.; Müllen, K. *Macromol. Rapid Commun.*, **1997**, *18*, 243-251.

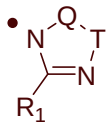
Les polymérisations ont été effectuées en masse (sans solvant) à 140°C dans le cas du styrène et à 65°C dans le cas du méthacrylate de méthyle. A chaque fois, l'amorçage a été réalisé à l'aide du peroxyde de benzoyle.

Dans ces conditions, le contrôle de la polymérisation du styrène a été bon dans le cas de **4.7** et même excellent dans celui de **4.8**. La présence de la terminaison triazolinyle sur le polymère final a été confirmée par des expériences de type Maldi-tof.[100] De plus un polymère de 1ère génération a pu reprendre sa croissance confirmant alors le caractère vivant de cette polymérisation.

Le contrôle de la polymérisation du méthacrylate de méthyle est également bon dans le cas de **4.7**. Le composé **4.8** ne parvient pas, quant à lui, à contrôler cette polymérisation. Il semble en effet présenter la même limitation que le TEMPO : lorsque sa concentration dans le milieu réactionnel devient trop importante, il finit par se fixer irréversiblement sur les monomères et tout contrôle de la polymérisation devient alors impossible. Dans le cas particulier des monomères styréniques, le contrôle est préservé car le phénomène d'amorçage thermique consomme l'excès de contreradicaux **4.8** dans le milieu.

Ce problème n'a jamais été observé dans le cas du composé **4.7** car ce dernier est capable de réguler sa propre concentration dans le milieu en libérant un radical Ph· qui amorce une nouvelle chaîne polymère.

Devant des résultats aussi encourageants, BASF a décidé de breveter l'utilisation en polymérisation de tous les radicaux du type **4.9**[101] (figure 4-9).



4.9

où Q = S, NR_2
T = S, CR_3R_4

Figure 4- 9 : Structure brevetée par BASF

[100] Maldi-tof signifie Matrix-Associated Laser Desorption Ionization-Time Of Flight. C'est une méthode de spectrométrie de masse permettant de déterminer la masse exacte de grosses molécules telles que les protéines ou les polymères.

[101] Brevet BASF, WO98/10143, **1998** : Process for obtaining polymers in the presence of triazolyl radicals.

L'ensemble de ces données de la littérature nous permet légitimement de penser que les composés de type isoxazolone et dihydro-pyrazolone pourraient être de bons agents modérateurs de la polymérisation radicalaire.

2. Description du projet

2.1. Idée générale

L'idée générale de ce projet est de synthétiser des structures du type **4.10** (figure 4-10) comportant un groupement A relié au noyau dihydro-pyrazolone (ou isoxazolone) par une liaison fragile, de telle sorte que la fragmentation homolytique de cette liaison génère d'une part, un radical A· stabilisé, capable d'amorcer la polymérisation radicalaire et, d'autre part, le radical **4.11** persistant qui devrait se transférer sur la chaîne polymère en croissance et ainsi avoir un effet sur la polymérisation.

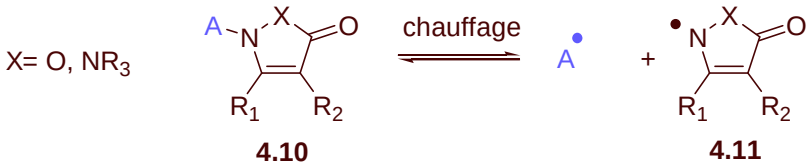


Figure 4- 10 : Mode de fonctionnement des agents de transfert envisagés

Il est possible, à partir d'une telle structure, de moduler la force de la liaison N-A de deux façons différentes :

- Soit en jouant sur les effets électroniques induits par les groupements R_1 et R_2 qui auront pour but d'augmenter la stabilité du radical **4.11** et ainsi de favoriser la dissociation de **4.10**.
- Soit en jouant sur les effets stériques induits par la taille des groupements A et R_3.

Nous envisageons de travailler avec des groupements A du type isobutyronitrile ou cyclohexanecarbonitrile pour plusieurs raisons :

- Les radicaux isobutyronitrile et cyclohexanecarbonitrile sont d'excellents amorceurs de polymérisation.

- Le composé **4.10** sera facilement accessible par recombinaison des radicaux provenant de la dissociation de l'AIBN ou de l'ACCN avec **4.11**.
- Lorsque A est un groupement isobutyronitrile, la structure du composé **4.10** ressemble d'un point de vue stérique et électronique à celle d'une chaîne méthacrylique terminée par le contre-radical **4.11** (figure 4-11). Il semble donc légitime de penser que les composés **4.10** pour lesquels A est un groupement isobutyronitrile mimeront le comportement d'une chaîne méthacrylique terminés par **4.11**.

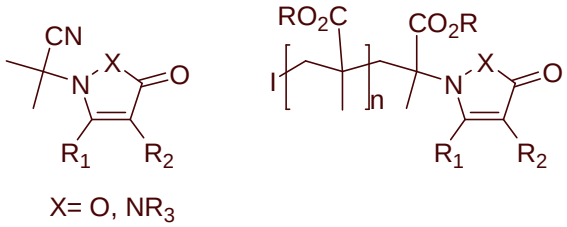
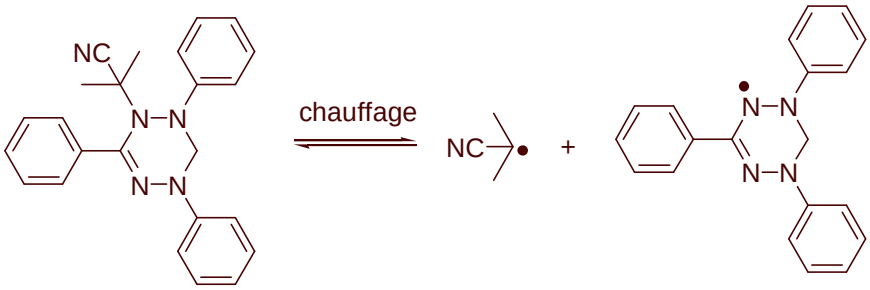


Figure 4- 11 : Structure du composé 4.10 comparée à celle d'une chaîne méthacrylique

Dès lors, s'il est possible de trouver les conditions pour lesquelles **4.10** se dissocie, il devrait en être de même pour la chaîne méthacrylate terminée par **4.11**. Un tel agent permettrait alors de contrôler la polymérisation des méthacrylates qui fait tant défaut au procédé MADIX.

Cette dernière idée est confirmée par les travaux de Yamada sur la polymérisation radicalaire du styrène et du méthacrylate de méthyle en présence de radicaux 1,3,5-triphenylverdazyles.[102] Pour les besoins de cette étude, Yamada et son équipe ont synthétisé le composé **4.12** (figure 4-12) qui se fragmente dès 40°C.



4.12

Figure 4- 12 : Composé étudié par Yamada

[102] Yamada, B.; Nobukane, Y.; Miura, Y. *Polym. Bull.*, **1998**, *41*, 539-544 et Yamada, B.; Tanaka, H.; Konishi, K.; Otsu, T. *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.*, A31, **1994**, *3*, 351-366.

Ces travaux ont montré que cette structure était capable d'amorcer et de contrôler la polymérisation du méthacrylate de méthyle par addition réversible du radical verdazyle sur la chaîne propageante.
Elle ne permet cependant pas de contrôler la polymérisation du styrène car, dans ce cas, l'addition du radical verdazyle sur le monomère est irréversible. Cette différence de réactivité entre les deux monomères s'explique par le fait qu'une extrémité méthacrylate de méthyle tertiaire est plus encombrante qu'une extrémité styrène secondaire : la liaison monomère-radical verdazyle est donc plus fragile dans le cas du méthacrylate de méthyle.
Le groupement isobutyronitrile a donc parfaitement mimé le comportement de la chaîne méthacrylate.

A la vue de cet exemple, il semblerait que le système de polymérisation que nous essayons de mettre en place, ait le plus de chance de fonctionner avec les monomères de la famille des méthacrylates. Nous espérons cependant que, dans le cas des autres types de monomères, la rupture de la liaison polymère-pyrazolone ne nécessitera pas un surcroît d'énergie trop important et que le contrôle de leur polymérisation sera possible.

Après avoir décrit le type de structure que nous désirions synthétiser, je vais à présent présenter les premières études qui ont été effectuées au laboratoire par le docteur Twana Saleh durant un stage post-doctoral.

2.2. Travaux préliminaires effectués par Dr T. Saleh

2.2.1. Aspect rétrosynthétique

Le docteur Saleh a envisagé de synthétiser des structures du type **4.10** par recombinaison des radicaux provenant de la dissociation d'un diazo (A-N=N-A) avec ceux provenant de la dissociation du dimère **4.6** (figure 4-13). Le dimère proviendrait de l'oxydation d'une isoxazolone ou dihydro-pyrazolone **4.13**, elle même obtenue par condensation d'une hydroxylamine (X=O) ou d'une hydrazine (X= NR_3) soit sur un β-cétoester soit sur un β-cétonitrile selon la disponibilité de chacun de ces réactifs.

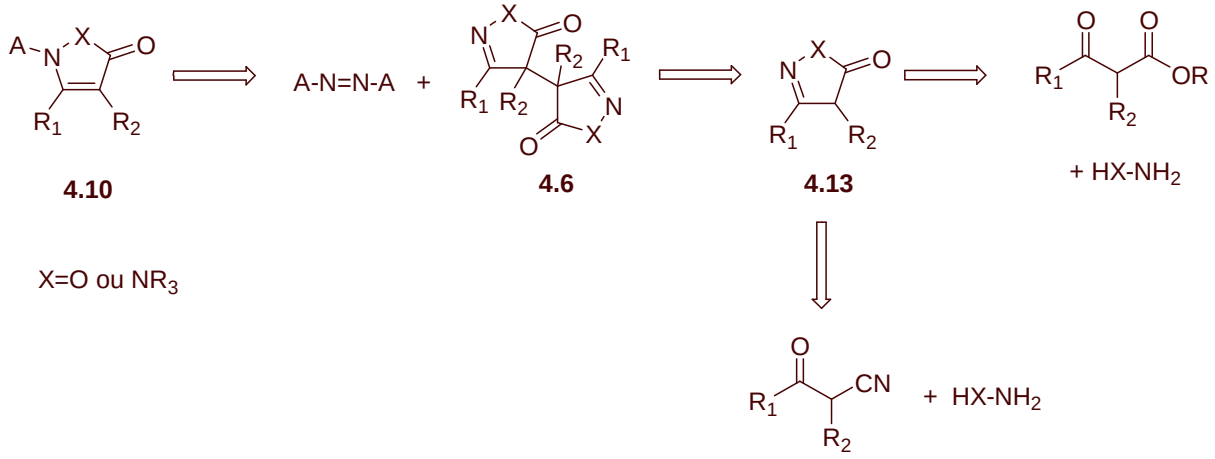
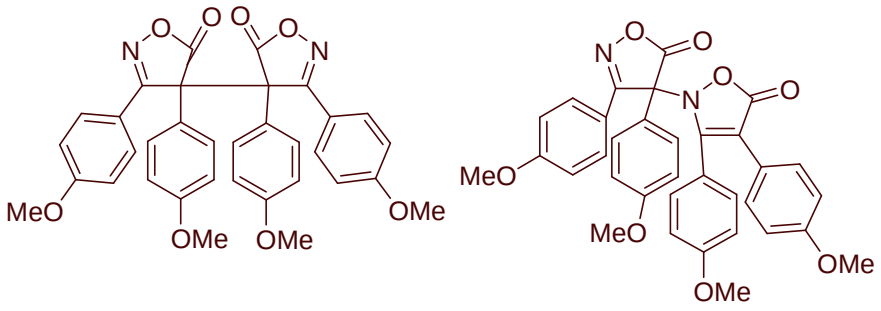
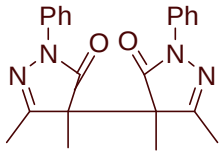
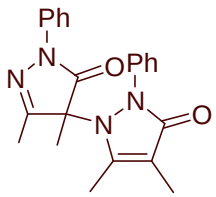
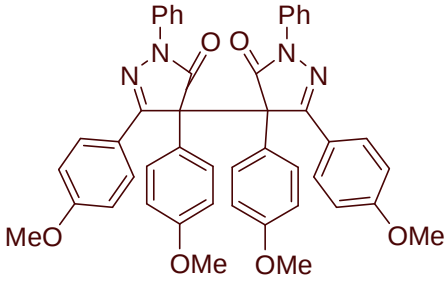
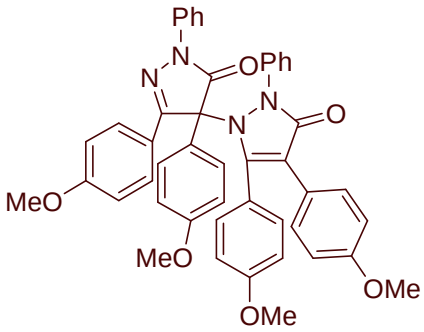


Figure 4- 13 : Schéma rétrosynthétique mis en place au cours de l'étude préliminaire

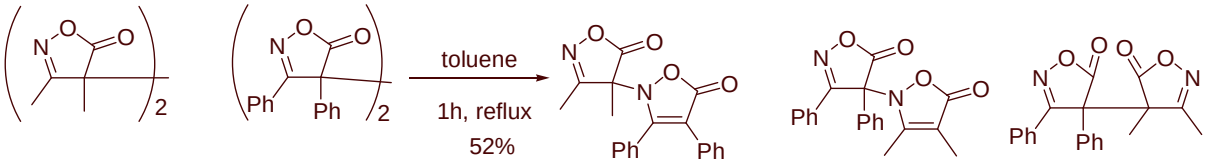
2.2.2. Synthèse des dimères

Twana Saleh a synthétisé 3 dimères bi-isoxazolones et 2 dimères bi-pyrazolones dont les rendements et les structures sont regroupés dans le tableau suivant. Chaque dimère a été obtenu sous la forme du mélange inséparable d'isomères C-C et C-N.

Nom	Dimères synthétisés	Rendement (%)
4.14-ts		41
4.15-ts		63
4.16-ts		25

4.17-ts			53
4.18-ts			31

Pour tester les propriétés de dissociation de ces dimères, les composés **4.14-ts** et **4.15-ts** ont été chauffés sous atmosphère inerte, une heure à reflux du toluène. Un mélange de dimères **4.19-ts** portant à la fois une des isoxazolones de **4.14-ts** et une de **4.15-ts** a été obtenu avec un rendement de 52% (figure 4-14). La formation de ces composés mixtes est la preuve de la fragmentation des dimères **4.14-ts** et **4.15-ts**.

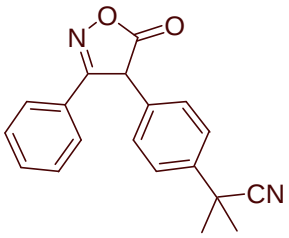
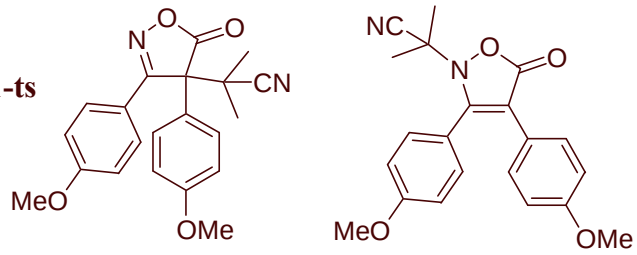
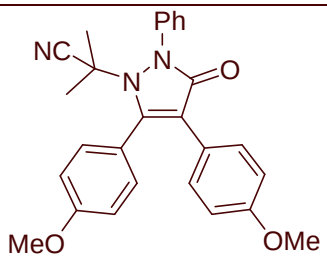


4.14-ts **4.15-ts** **4.19-ts**

Figure 4- 14 : Mise en évidence de la dissociation des dimères 4.14-ts et 4.15-ts

2.2.3. Addition d'AIBN sur les dimères

Les dimères **4.15-ts** à **4.18-ts** ont ensuite été chauffés sous atmosphère inerte, une heure à reflux du toluène et en présence d'AIBN (1.5 équivalents). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Dimères de départ	Produits obtenus	Rendement (%)
4.15-ts	**4.20-ts** 	48
4.16-ts	**4.21-ts**  mélange 1 / 2	88
4.17-ts	Pas de réaction	0
4.18-ts	**4.22-ts** 	conversion : 40%

Le premier exemple prouve la délocalisation du radical issu de la dissociation du dimère bi-isoxazolone sur l'aromatique en α de la fonction cétone. De toutes les positions accessibles au radical, celle se trouvant en *para* de cet aromatique est la moins encombrée. Cela explique la formation du composé unique **4.20-ts** (figure 4-15).

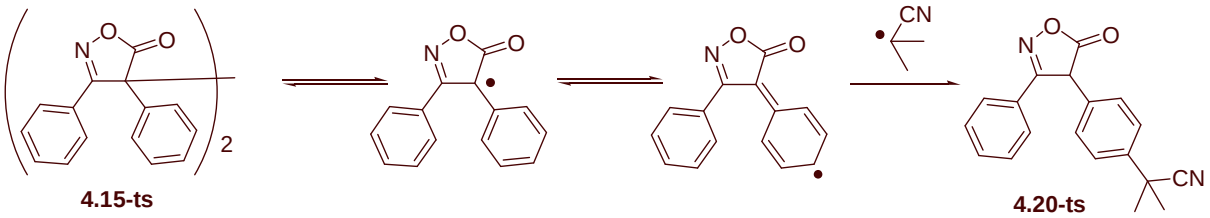


Figure 4- 15 : Synthèse de 4.20-ts

Il est cependant facile d'empêcher cette substitution en protégeant la position *para* de cet aromatique par un groupement méthoxy. On observe alors, conformément à nos attentes, la formation du produit substitué au niveau de l'atome d'azote (composés **4.21-ts** et **4.22-ts**). L'obtention de ce composé est accompagnée de celle de son isomère de position substitué au niveau de l'atome de carbone (voir **4.21-ts**).

Il faut remarquer que les réactions effectuées sur les dimères bi-pyrazolones **4.17-ts** et **4.18-ts** ont des taux de conversion respectifs de 0 et 40%. Cela traduit le faible taux de dissociation de ce type de structure à 110°C. De meilleurs rendements et de plus fortes conversions auraient probablement pu être obtenus en portant le milieu réactionnel à plus haute température.

2.2.4. Essais de polymérisation

Pour finir, les structures synthétisées ont été testées sur la polymérisation du styrène.

Deux méthodes ont été mises en œuvre :

- La première consiste à chauffer à reflux un mélange 1/10 de styrène/toluène soigneusement dégazé en présence de **4.21-ts** ou **4.22-ts**.
- La deuxième consiste à chauffer à reflux un mélange 1/10 de styrène/toluène soigneusement dégazé en présence de l'un des dimères **4.14-ts** à **4.18-ts**.

Lors de l'utilisation directe de **4.21-ts** et **4.22-ts**, aucune formation de polymère n'a été détectée. Cela met en évidence le caractère irréversible, à cette température, de l'addition du radical isobutyronitrile sur ces isoxazolones ou dihydro-pyrazolones.

Lors de l'utilisation des dimères **4.14-ts** et **4.15-ts**, les analyses RMN et infrarouge effectuées sur les polymères obtenus semblent indiquer que ceux-ci ne portent pas à leur extrémité la terminaison désirée.

Ces conclusions sont cependant à prendre avec beaucoup de précautions car les essais de polymérisation ont été effectués au laboratoire où nous ne disposons que d'appareillages RMN (proton et carbone) et infrarouge pour analyser les composés obtenus. Si ces techniques sont très efficaces pour déterminer la structure de petites molécules, leur capacité à détecter les extrémités de chaînes de polymères est plus limitée.

3. Préparation des agents de 1ère génération

Les résultats obtenus au cours de l'étude préliminaire ont été décevants. En effet, les structures **4.21-ts** et **4.22-ts** ne semblent pas être capables de fragmenter. De plus, bien que ces deux composés aient pu être obtenus, la voie rétrosynthétique envisagée s'est révélée peu efficace à cause du faible taux de dissociation des dimères utilisés.

Nous avons donc envisagé, au début de mes travaux, une nouvelle voie rétrosynthétique s'affranchissant de l'utilisation des dimères et permettant un accès rapide à de nouvelles structures isoxazolones et dihydro-pyrazolones que je nommerai par la suite « agents de 1ère génération ».

3.1. Rétrosynthèse

3.1.1. Description

Dans un premier temps, nous nous sommes attachés à la synthèse de structures de type **4.23** (figure 4-16) provenant de l'addition en 1,4 des radicaux issus de la dissociation d'un diazo sur le système imine α,β insaturé de **4.24**. **4.24** proviendrait de la condensation de type Knovenagel d'un aldéhyde sur **4.25**. Enfin les noyaux isoxazolones et dihydro-pyrazolones seraient obtenus par condensation d'une hydroxylamine ou d'une hydrazine sur un β-cétoester.

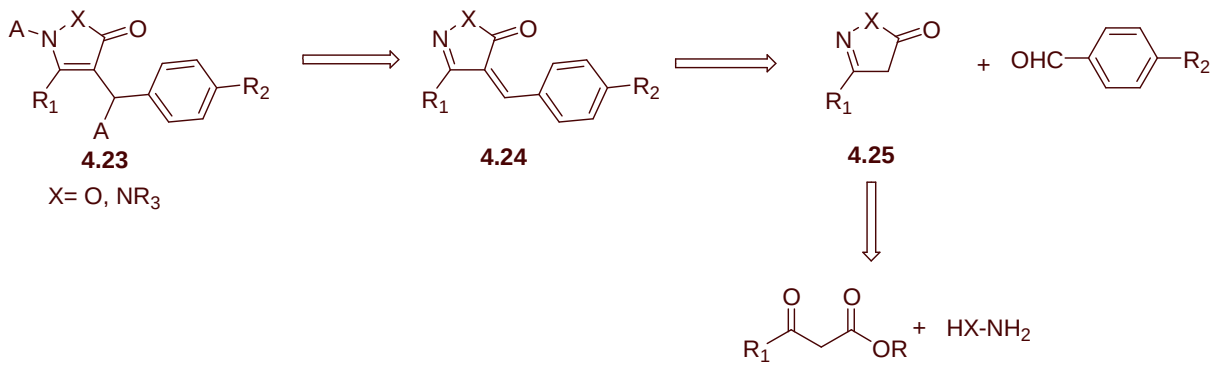


Figure 4- 16 : Rétrosynthèse des composés de 1ère génération

L'étape la plus délicate de cette synthèse devrait être la réaction d'addition radicalaire. En effet, la grande délocalisation du radical sur les atomes d'azote, de carbone et d'oxygène du cycle peut conduire à la formation de trois régioisomères (figure 4-17) : **4.23** pour lequel le groupement A est porté par l'atome d'azote (je parlerai alors d'isomère N), **4.26** pour lequel le groupement A est porté par l'atome d'oxygène (je parlerai alors d'isomère O) et **4.27** pour lequel le groupement A est porté par l'atome de carbone (je parlerai alors d'isomère C).

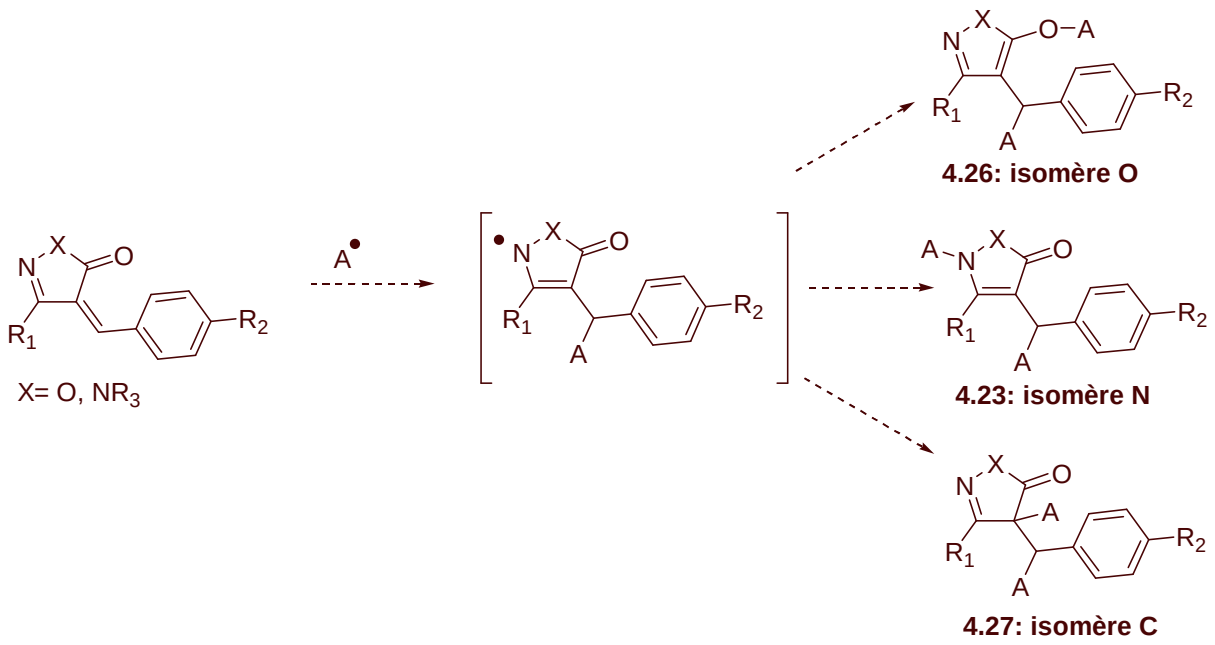


Figure 4- 17 : Description de l'étape d'addition radicalaire

Nous pensons cependant que l'isomère **4.23** que nous cherchons à synthétiser, devrait être le produit majoritaire de cette réaction pour plusieurs raisons. Dans un premier temps, l'encombrement stérique provoqué par la présence cumulée du noyau aromatique et d'un premier groupement A à proximité de l'atome de carbone rend la formation de **4.27** très peu probable.

De la même façon, l'addition du radical A· sur l'atome d'oxygène peut être gênée par l'encombrement engendré par le premier groupe A. En outre, un radical centré sur un atome d'oxygène est généralement plus haut en énergie qu'en radical centré sur un atome d'azote. Dès lors nous pensons que l'adduit **4.26** devrait être synthétisé en quantité limitée.

3.1.2. Choix des groupements A, R_1, R_2 et R_3

Dans le cadre de cette étude, nous nous sommes attachés à déterminer l'influence des groupements A, R_1, R_2 et R_3 sur la force de la liaison N-A de **4.23**. Le but de ce travail était de trouver les conditions pour lesquelles ce composé se fragmente le plus facilement possible.

Dans le cas de A, nous avons travaillé avec deux groupements : A = isobutyronitrile et A = cyclohexanecarbonitrile car ce sont de bons amorceurs de polymérisation. De plus ils sont facilement disponibles par dissociation de l'AIBN ou de l'ACCN. Enfin ces deux groupes possèdent des tailles différentes. Dès lors le surcroît de gêne stérique causée par le groupement isobutyronitrile devrait permettre à la structure qui le contient d'être mois stable que celle portant le groupement cyclohexanecarbonitrile. Elle devrait donc fragmenter à plus faible température.

Pour ce qui est de R_1, nous nous sommes limités à l'étude de deux groupements : méthyle et phényle. Nous avons choisi ces groupes pour plusieurs raisons:

- Ils ont des tailles différentes. Or, comme R_1 est relativement proche de la liaison N-A, l'encombrement de cette partie de la molécule pourrait avoir un impact sur sa fragmentation.
- Ils sont de nature différente : l'un alkyle l'autre aryle. Il peuvent donc être le siège d'interactions différentes avec les autres molécules (telles que des interactions π stacking dans le cas où R_1=phényle) qui peuvent jouer sur la stabilité de **4.23**.

De plus, il était intéressant de voir si un groupement phényle pouvait favoriser l'obtention de **4.23,** par rapport aux autres isomères, grâce à la formation d'un système π particulièrement conjugué.

Dans le cas de R_2, nous avons travaillé avec trois groupes ou atomes : R_2=H, R_2=méthyle et R_2= méthoxy. Ces choix ont été uniquement dictés par des soucis pratiques tels que la disponibilité des réactifs et la simplicité d'analyse des résultats. En effet, puisque le groupement R_2 se trouve éloigné de la liaison N-A et que l'aromatique qui le porte n'est pas impliqué dans la délocalisation du radical, sa contribution à la fragmentation des composés **4.23** est à priori nulle.

Dans le cas de R_3, notre objectif était là encore de jouer sur l'encombrement stérique régnant autour de la liaison N-A afin de favoriser sa fragmentation. Dès lors nous avons choisi de travailler avec deux groupements très encombrants l'un alkyle : le groupement *tert*-butyle, l'autre aryle : le 2,4,6-trichlorophényle et avec un troisième groupement de taille plus modérée : le groupement phényle.

3.2. Synthèse ionique

3.2.1. Synthèse des noyaux isoxazolones et dihydro-pyrazolones

Les noyaux isoxazolones et dihydro-pyrazolones ont été obtenus par condensation respective de l'hydroxylamine ou d'une hydrazine sur un β-cétoester pour donner l'intermédiaire **4.28** qui cyclise en **4.25** (figure 4-18).

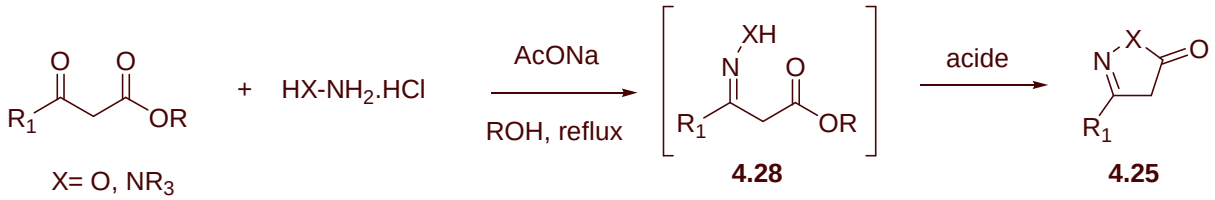
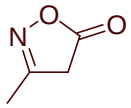
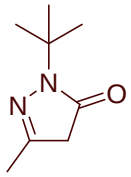
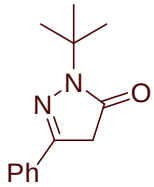


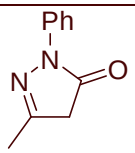
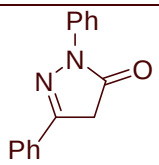
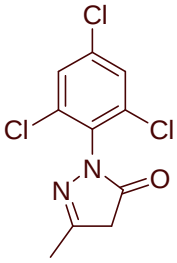
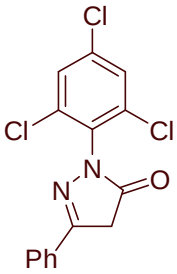
Figure 4- 18 : Synthèse des noyaux isoxazolones et dihydro-pyrazolones

Lorsque R_1 est un méthyle, le β-cétoester utilisé est l'acétoacétate de méthyle et le milieu réactionnel est chauffé au reflux du méthanol. Lorsque R_1 est un phényle, le benzoylacétate d'éthyle est utilisé et le milieu réactionnel est chauffé au reflux de l'éthanol.

Les hydrazines et l'hydroxylamine sont souvent commercialisées sous la forme d'un sel hydrochloré. Dès lors, l'ajout d'un équivalent d'acétate de sodium est nécessaire afin de libérer l'amine. De plus, l'acide acétique formé favorise la cyclisation de **4.28** en **4.25**.
Pour les hydrazines commercialisées sous leur forme amine libre comme c'est le cas de la 2,4,6-trichlorophényle hydrazine, l'ajout d'un équivalent d'acide acétique est indispensable à la synthèse du composé **4.25**. Dans le cas contraire, seul l'intermédiaire **4.28** est obtenu avec un rendement quantitatif.

Les composés synthétisés par le biais de cette réaction, sont présentés dans le tableau suivant :

Noms	Composés	Rendement (%)
4.29		50
4.30		97
4.31		91

Noms	Composés	Rendement (%)
4.32		quantitatif
4.33		quantitatif
4.34		57
4.35		46

Les réactions de condensation sur les hydrazines nécessitent généralement quelques heures de chauffage à reflux et les produits sont obtenus avec d'excellents rendements sauf dans le cas de la 2,4,6-trichlorophenylhydrazine. En effet, la synthèse des composés **4.34** et **4.35** nécessite respectivement 29h et 48h de chauffage. Ce temps de réaction s'explique vraisemblablement par la faible réactivité de l'intermédiaire **4.28** particulièrement encombré et qui a du mal à cycliser.

3.2.2. Réaction de Knovenagel

Les composés **4.25** obtenus sont ensuite soumis à une réaction de type Knovenagel qui consiste en l'addition du noyau isoxazolone ou dihydro-pyrazolone sur un aldéhyde pour donner l'intermédiaire **4.36**. Ce dernier se déshydrate pour conduire à la formation de **4.24** (figure 4-19).

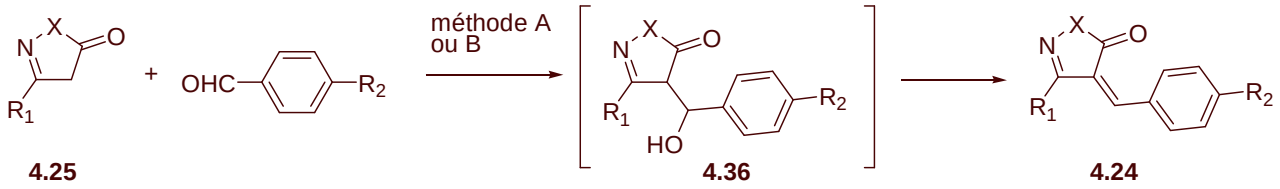
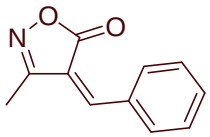
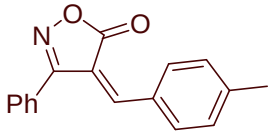
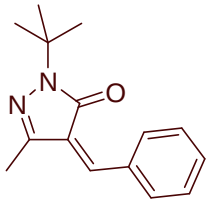
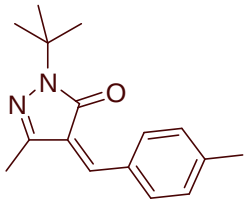
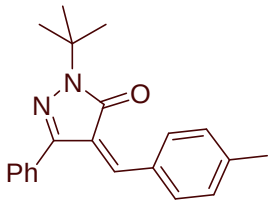
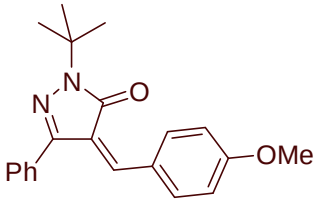
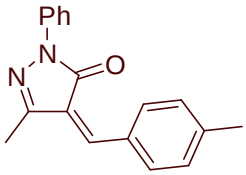
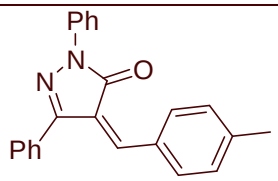
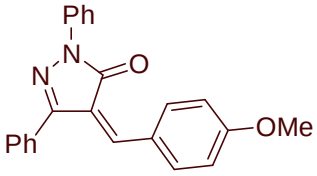
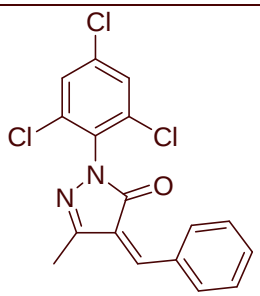
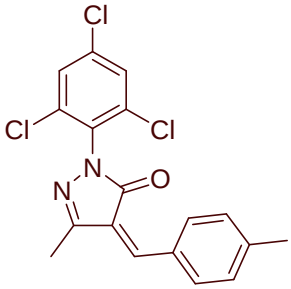
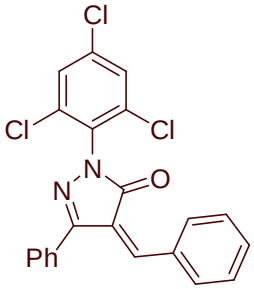


Figure 4- 19 : Réaction de Knovenagel

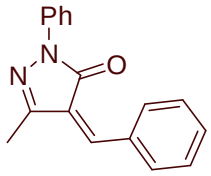
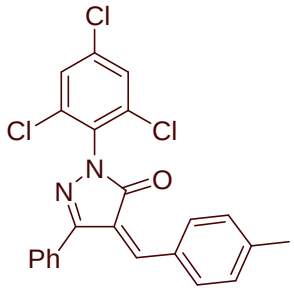
Pour réaliser cette réaction, nous avons, dans un premier temps, utilisé une méthodologie qui consistait à chauffer **4.25** et l'aldéhyde à 60°C dans l'isopropanol en présence d'une quantité catalytique de pipéridine (méthode A). Cependant, dans certain cas, ce mode opératoire ne permettait pas d'obtenir le composé **4.24** avec un rendement acceptable, à cause, peut-être, d'une difficile déshydratation de **4.36**. Nous avons alors développé une deuxième méthode (méthode B), en deux étapes. Elle consiste, dans un premier temps, à chauffer **4.25** et l'aldéhyde à 80°C dans le toluène en présence de Na_2SO_4 anhydre et d'une quantité catalytique de pipéridine. Par la suite, après évaporation du toluène, le mélange est chauffé à reflux du cyclohexane en présence d'un agent desséchant acide : P_2O_5.

Les composés synthétisés par le biais de cette réaction sont présentés dans le tableau suivant :

Noms	Composés	Rendements [103] (%)
4.37		79 [A]
4.38		92 [A]
4.39		68 [A]
4.40		48 [A]
4.41		53 [B]
4.42		70 [B]

Noms	Composés	Rendements [103] (%)
4.44		53 [B]
4.45		61 [B]
4.46		55 [B]
4.47		74 [B]
4.48		83 [B]
4.49		71 [B]

[103] La mention [A] ou [B] accolée au rendement de la réaction renseigne sur la méthode utilisée pour synthétiser le composé en question

4.43		60 [A]	**4.50**		75 [B]

3.3. Additions radicalaires

Les composés du type **4.24** sont par la suite mis en réaction en présence d'un diazo commercial (AIBN ou ACCN) sous atmosphère inerte et au reflux du solvant approprié, soigneusement dégazé. Il en résulte la formation du composé **4.23** par addition en 1,4 du radical A· provenant de la dissociation du diazo sur le système imine α,β insaturé de **4.24** (figure 4-20). Le diazo est ajouté régulièrement dans le milieu réactionnel à hauteur de 0.5 équivalent toutes les 5 heures.

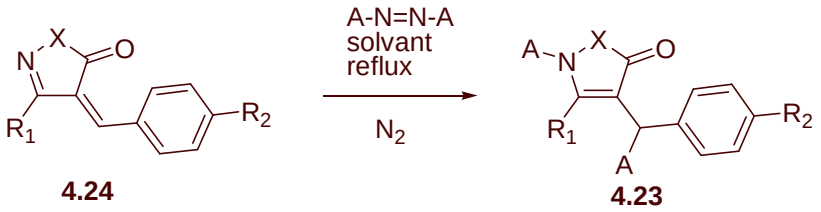


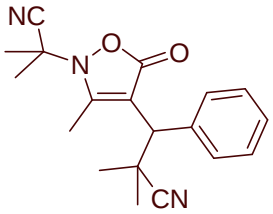
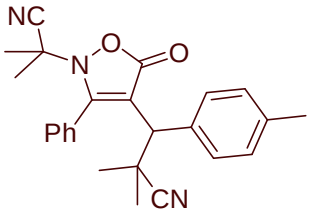
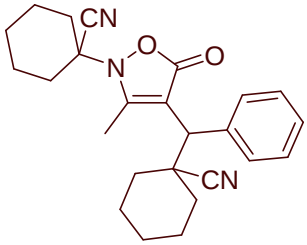
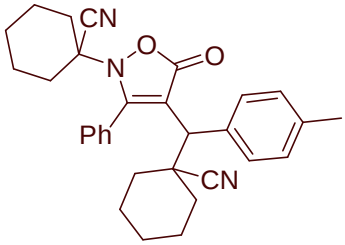
Figure 4- 20 : Etape d'addition radicalaire

Lors de l'emploi d'AIBN, le solvant qui a été choisi pour cette réaction, est le 1,2-dichloroéthane parce que, tout d'abord, sa présence est compatible avec la réalisation d'une réaction radicalaire. De plus, sa température d'ébullition (83°C) confère à l'AIBN un temps de demi-vie « convenable » (de l'ordre d'une heure).

Lors de l'emploi d'ACCN, le solvant qui a été choisi, est le toluène parce que sa présence est également compatible avec la réalisation d'une réaction radicalaire. De plus, sa température d'ébullition (111°C) confère à l'ACCN un temps de demi-vie de l'ordre d'une heure.

3.3.1. Résultats obtenus dans le cas des isoxazolones

Les composés isoxazolones synthétisés au cours de la réaction d'addition radicalaire sont présentés dans le tableau suivant :

Noms	Composés	Rendements[104] (%)	Noms	Composés	Rendements[104] (%)
4.51		63 (85)	**4.53**		35 (42)
4.52		59	**4.54**		21

Comme il l'avait été prévu, nous observons dans le cas des composés isoxazolones la synthèse unique de l'isomère N. Nous avons particulièrement fait attention à la présence éventuelle de régioisomères lors de la purification des composés **4.53** et **4.54** du fait du faible rendement obtenu. Cependant la présence de tels isomères n'a pas été mise en évidence. Les faibles rendements s'expliquent plutôt par un phénomène de dégradation des produits de départ et d'arrivée au cours de la réaction.

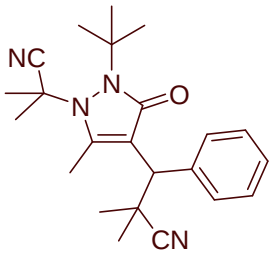
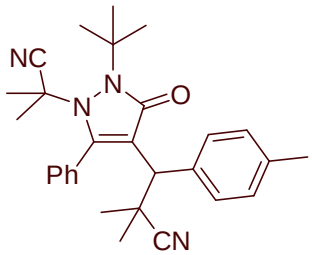
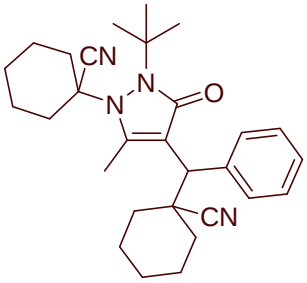
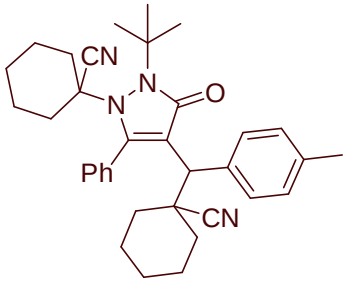
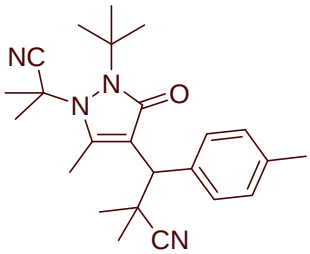
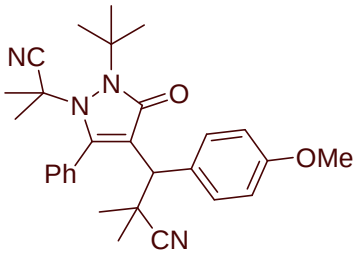
Il est intéressant de souligner que, dans la cas des composés **4.52** et **4.54**, la conversion a été complète après l'ajout de 1.5 équivalents d'ACCN, alors que pour les composés **4.51** et **4.53** l'ajout de 5 équivalents d'AIBN n'a pas suffit à consommer l'intégralité du produit de départ. Cette différence de réactivité entre AIBN et ACCN peut s'expliquer par la différence de taille relative des radicaux mis en jeu. En effet, les radicaux issus de l'AIBN, plus encombré que

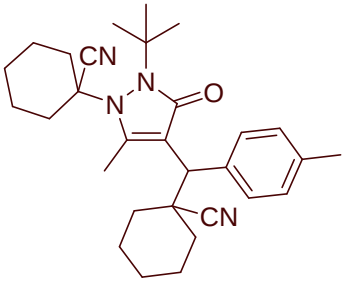
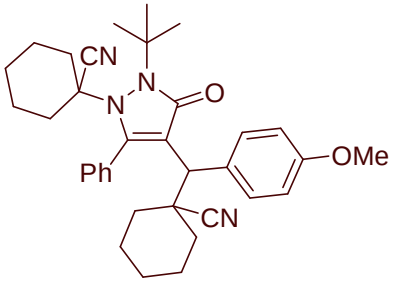
[104] Le rendement indiqué entre parenthèse est le rendement corrigé de la réaction. Il prend en compte la quantité de réactif de départ récupérée lorsque la conversion s'est avérée incomplète.

ceux issus de l'ACCN, peuvent avoir plus de difficultés à s'approcher du système imine α,β insaturé.

3.3.2. Résultats obtenus dans le cas où R_3= *tert*-butyle

Les composés dihydro-pyrazolones portant un groupement R_3 = *tert*-butyle synthétisés au cours de la réaction d'addition radicalaire sont présentés dans le tableau suivant :

Noms	Composés	Rendements (%)	Noms	Composés	Rendements (%)
4.55	 Mélange 1/1 de 2 diastéréoisomères	84	**4.59**		78
4.56	 Mélange 1/1 de 2 diastéréoisomères	84	**4.60**		60
4.57	 Mélange 1/1 de 2 diastéréoisomères	42	**4.61**		47

4.58	 Mélange 1/1de 2 diastéréoisomères	56	**4.62**		40

Là encore, comme il l'avait été prévu, nous observons la synthèse unique de l'isomère du type **4.23** (isomère N) avec des rendements allant de modérés à bons.

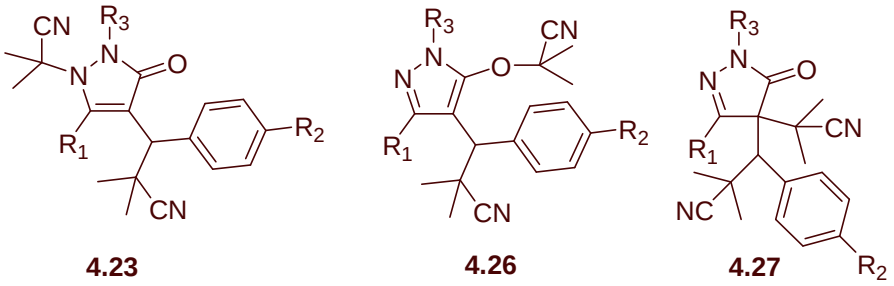


Figure 4- 21 : Rappel de la structure des 3 régioisomères pouvant être synthétisés au cours de l'étape d'addition radicalaire

Les composés pour lesquels le groupement R_1 est un méthyle ont été obtenus sous la forme d'un mélange 1/1 de 2 diastéréoisomères difficilement séparables. Dans un premier temps, nous avons pensé avoir synthétisé le régioisomère de type **4.27**, le seul à pouvoir, à priori, exister sous 2 formes diastéréoisomères.

Il est possible par RMN du carbone de distinguer les trois formes isomères en regardant le déplacement chimique des carbones quaternaires en α des fonctions nitriles. Si ce carbone est relié à un autre atome de carbone, son déplacement chimique sera de l'ordre de δ= 40 ppm. S'il est relié à un atome d'azote, cette valeur variera autour de δ= 60 ppm. Enfin s'il est relié à un atome d'oxygène, le déplacement chimique atteindra δ= 80 ppm environ.

L'isolement de l'un des diastéréoisomères du composé **4.57** a révélé en RMN du carbone la présence d'un carbone quaternaire à 36.1 ppm et d'un autre à 60.4 ppm. Nous avions donc isolé un isomère possédant la structure **4.23**.

Nous avons alors envisagé la possibilité d'avoir affaire non pas à un mélange de 2 diastéréoisomères mais à un mélange de 2 régioisomères. Cependant, les RMN du carbone

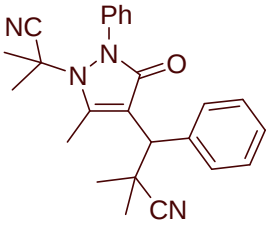
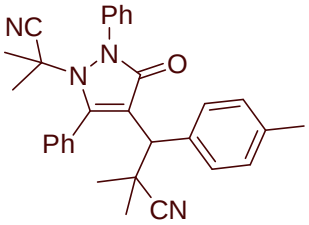
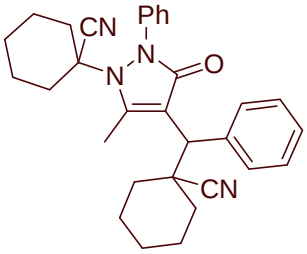
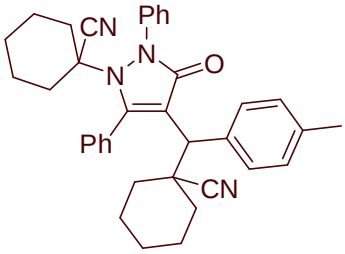
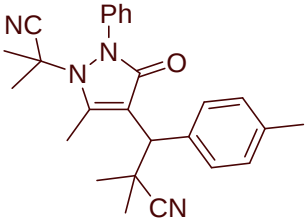
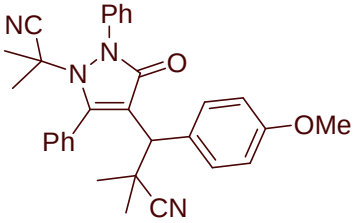
effectuées sur les mélanges d'isomères présentent 2 pics autour de 40 ppm, 2 pics autour de 60 ppm et rien autour de 80 ppm. Nous avons donc dû en conclure que nous étions en présence de mélanges de deux isomères N.

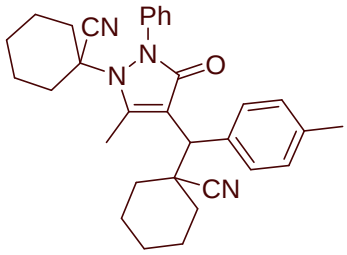
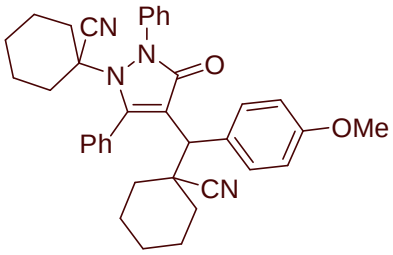
Une explication à un tel phénomène est que le groupement *tert*-butyle, du fait de son encombrement, peut empêcher la libre rotation des groupements isobutyronitriles et cyclohexanecarbonitriles et ainsi figer les molécules dans deux conformations.

Il est cependant étonnant de ne pas observer le même phénomène dans le cas de composés substitués par un groupement R_1=phényle.

3.3.3. Résultats obtenus dans le cas où R_3= phényle

Les composés dihydro-pyrazolones portant un groupement R_3 = phényle synthétisés au cours de la réaction d'addition radicalaire sont présentés dans le tableau suivant :

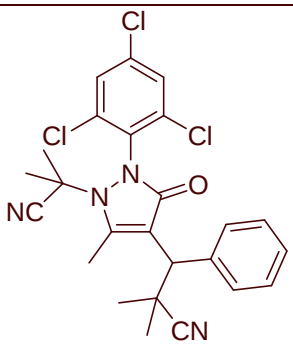
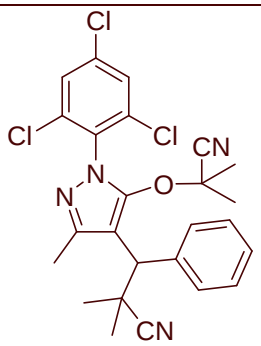
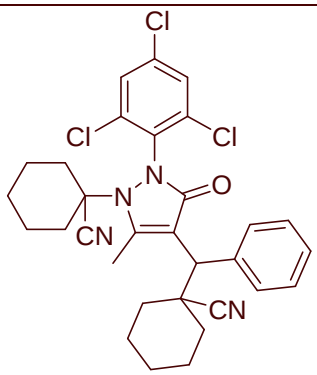
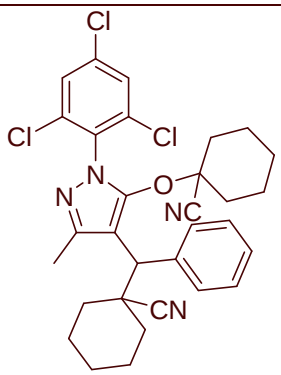
Noms	Composés	Rendements (%)	Noms	Composés	Rendements (%)
4.63		59	**4.67**		78
4.64		54	**4.68**		82
4.65		64	**4.69**		65

4.66		80	**4.70**		89

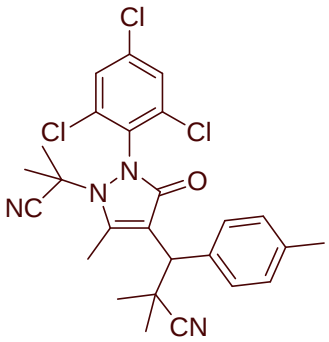
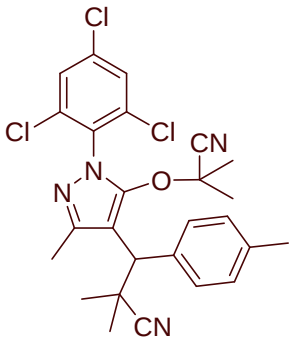
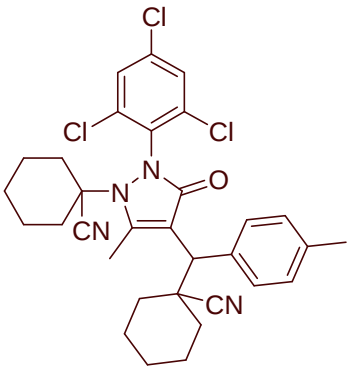
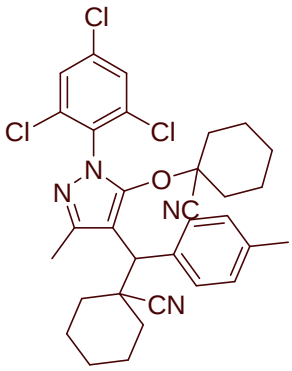
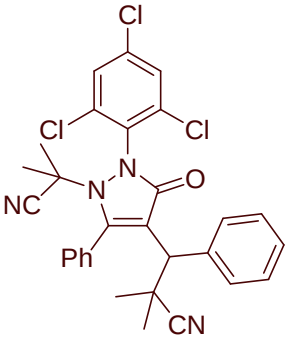
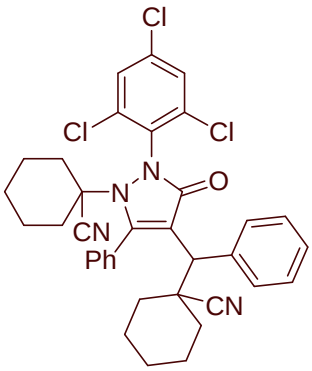
Là encore, comme il l'avait été prévu, nous observons la synthèse unique de l'isomère N avec des rendements allant de modérés à bons.

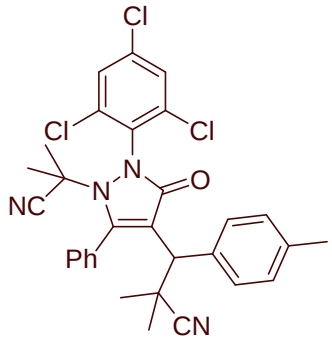
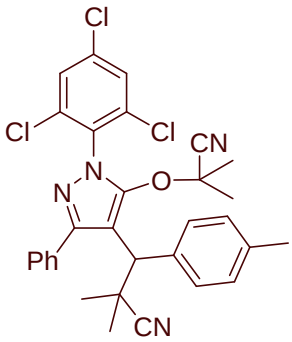
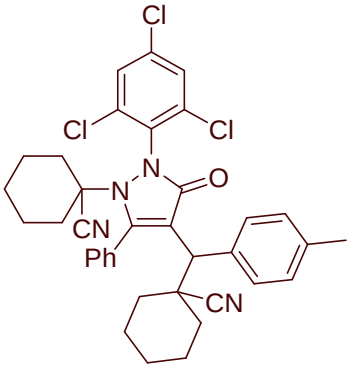
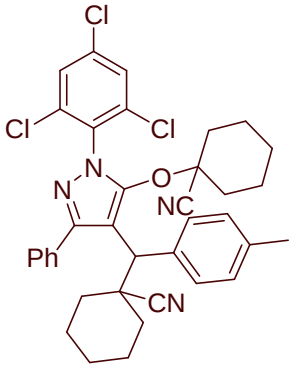
3.3.4. Résultats obtenus dans le cas où R_3= 2,4,6-trichlorophényle

Les composés dihydro-pyrazolones portant un groupement R_3 = 2,4,6-trichlorophényle synthétisés au cours de la réaction d'addition radicalaire sont présentés dans le tableau suivant :

Composés obtenus	Ratio a/b[105]	Rendement global (%)
4.71a  **4.71b** 	2.5 / 1	87
4.72a  **4.72b** 	1 / 1	66

[105] Les ratios ont été déterminés en intégrant les pics caractéristiques de chacun des isomères sur le spectre RMN du proton du brut réactionnel.

4.73a 	**4.73b** 	2.5 / 1	70
4.74a 	**4.74b** 	1 / 1	80
4.75a 		1 / 0	81
4.76a 		1 / 0	52

4.77a 	**4.77b** 	5.5 / 1	59
4.78a 	**4.78b** 	3 / 1	50

Cette fois-ci, le composé attendu (isomère N) est accompagné de quantités non négligeables d'isomère O.

Pour savoir si la présence de ces 2 isomères ne provenait pas d'un équilibre thermodynamique entre les 2 formes, chaque isomère a été isolé puis chauffé séparément à 160°C dans du *tert*-butylbenzene préalablement dégazé. Dans chacun des cas étudiés, le composé de départ a été récupéré inchangé prouvant ainsi qu'il n'existait pas d'interconversion d'une forme isomère à l'autre dans cette gamme de température.

La présence de l'isomère O peut alors être expliquée de la façon suivante : à trop vouloir encombrer l'environnement proche de l'atome d'azote, les radicaux A$^{\cdot}$ éprouvent des difficultés à atteindre cette position du cycle. Dès lors, l'addition radicalaire sur l'atome d'azote devient tout aussi défavorisée que celle sur l'atome d'oxygène et les deux réactions entrent en compétition l'une de l'autre.

Deux résultats intéressants sont à remarquer :

- ✓ La proportion en isomère N par rapport à celle en isomère O est plus importante dans le cas de l'AIBN que dans celui de l'ACCN. On peut donc en déduire que l'atome d'oxygène demeure de ces 2 atomes celui dont l'environnement est le plus encombré.

- ✓ La proportion en isomère N par rapport à celle en isomère O est plus importante dans le cas où R_1 est un phényle que lorsqu'il s'agit d'un méthyle. Une explication à ce phénomène pourrait être que le groupement phényle favorise la présence du radical sur l'atome d'azote grâce à la formation d'un système π particulièrement conjugué (figure 4-22).

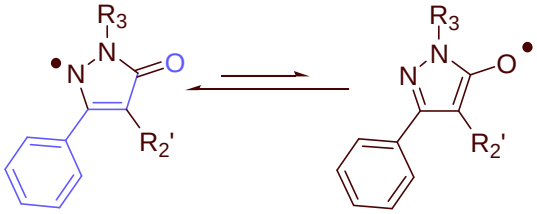


Figure 4- 22 : Stabilisation du radical sur l'atome d'azote par le groupement R_1= phényle

Au cours de la synthèse des composés **4.75a** et **4.76a**, aucun isomère O n'a été isolé. Cette observation n'est pas surprenante dans le cas du composé **4.75a**. En effet, à la vue de l'excellent rendement obtenu et de la faible proportion d'isomère O accompagnant la synthèse de **4.77a**, de structure proche, il est possible que l'isomère O de **4.75a** n'ait été synthétisé qu'à l'état de traces. Ce résultat est cependant particulièrement étonnant dans le cas de **4.76a**. Il semble plus probable qu'une proportion d'isomère O ait effectivement été synthétisée et que je ne sois pas parvenue à l'isoler.

4. Evaluation de la force de la liaison N-A

Une fois l'ensemble de ces composés synthétisés, nous avons cherché à évaluer la force de la liaison N-A pour chacun d'entre eux.

4.1. Mise au point de la méthode

La première question que nous nous sommes alors posés est la suivante : comment mettre en évidence la fragmentation de la liaison N-A ?

L'utilisation d'un appareillage RPE serait idéale. Cependant nous n'en possédons pas au laboratoire. Il fallait donc envisager une autre méthode.

4.1.1. Addition radicalaire sur une oléfine

Twana Saleh, au cours de l'étude préliminaire à ces travaux, avait proposé de mettre en évidence la dissociation de ces substrats en les faisant réagir sur du styrène et en analysant le polymère obtenu. Cependant les problèmes rencontrés par le docteur Saleh pour analyser les polymères obtenus avec les méthodes dont nous disposons au laboratoire, nous ont dissuadés de poursuivre dans cette voie.

Néanmoins, l'addition radicalaire des substrats sur une oléfine, nous semblait la méthode la plus simple pour détecter la fragmentation de la liaison N-A. C'est pourquoi, dans un premier temps, et conformément aux travaux publiés par Ciufolini,[106] nous avons décidé de chauffer chaque composé isoxazolone en présence de la *N*,*N*-Diallyl-tosylamine **4.79** (figure 4-23).

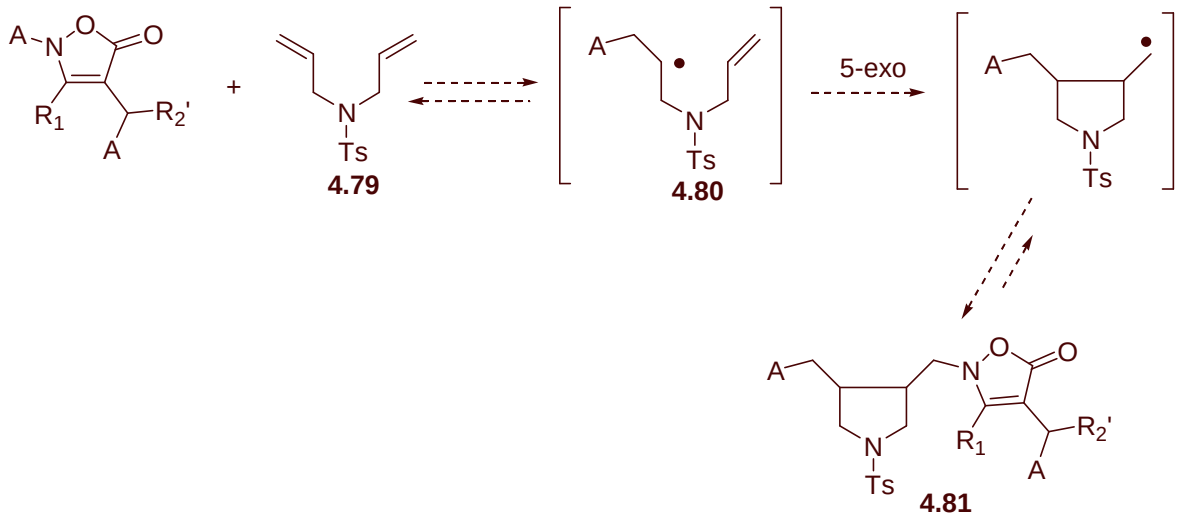
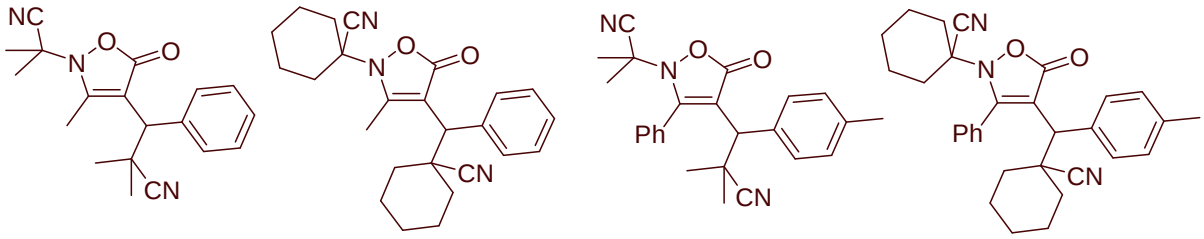


Figure 4- 23 : Mode d'addition possible des substrats isoxazolones sur une diallylamine

L'utilisation de l'amine **4.79** est particulièrement intéressante car l'addition du radical A· sur l'oléfine est rendue irréversible par une rapide cyclisation 5-exo de l'intermédiaire **4.80**. Le radical primaire alors obtenu peut évoluer de différentes manières et notamment se recombiner avec le radical isoxazolone pour former le composé **4.81** (figure 4-23).

[106] Leroi, C.; Fenet, B.; Couturier, J.L.; Guerret, O.; Ciufolini, M. *Org. Lett.* , **2003**, *5*, 1079-1081.



4.51 **4.52** **4.53** **4.54**

Figure 4- 24 : Rappel des structures des isoxazolones synthétisées

Les quatre isoxazolones **4.51**, **4.52**, **4.53** et **4.54** (figure 4-24) ont été successivement mises en solution dans du *tert*-butylbenzene soigneusement dégazé, en présence de **4.79**. Ces mélanges ont été chauffés progressivement de 60°C à 160°C sous atmosphère inerte. A l'issu de cette réaction, un mélange complexe de produits est obtenu provenant de la dégradation des agents de départ et de l'oléfine (peut être par oligomérisation). Des analyses de spectrométrie de masse ne mettent pas en évidence la formation de composés du type **4.81**.

Nous avons déduit de ces résultats que les composés isoxazolones ne devaient pas se fragmenter dans cette gamme de température.

De plus, devant la complexité des mélanges obtenus, nous avons opté pour le développement d'une nouvelle méthode permettant de mettre en évidence la rupture de la liaison N-A.

4.1.2. Réactions de croisement-principe

Twana Saleh au cours de l'étude préliminaire à ces travaux, était parvenu à mettre en évidence la dissociation de dimères bi-isoxazolones en les chauffant 2 à 2 et en observant la formation de dimères mixtes (figure 4-25).

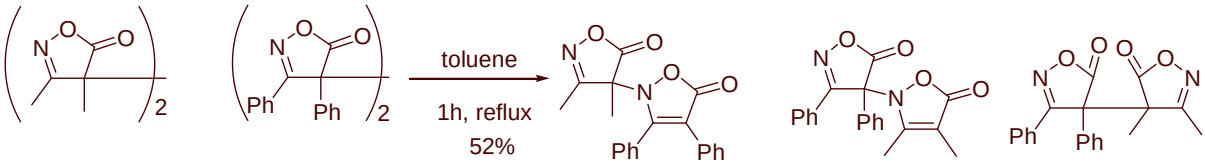


Figure 4- 25 : Visualisation de la dissociation de dimères effectuée par Twana Saleh

Nous avons décidé d'appliquer à nouveau cette technique pour mettre en évidence la fragmentation de la liaison N-A des substrats synthétisés, de la façon suivante : le mélange

d'un composé portant le groupement A_1 et d'un autre portant le groupement $\mathbf{A_2}$ est chauffé. La dissociation de la liaison N-A_1 et N-$\mathbf{A_2}$ sera mise en évidence par l'apparition d'adduits du type **4.84** et **4.85** portant à la fois les groupements A_1 et $\mathbf{A_2}$ (figure 4-26). Je nommerai par la suite ce type de réaction : « réaction de croisement ».

Figure 4- 26 : Principe des réactions de croisement

Dans la pratique, il est important d'effectuer les réactions de croisement entre deux substrats de structure proche afin qu'ils possèdent des propriétés de dissociation comparables. C'est pourquoi, j'ai choisi de mettre en réaction des composés **4.82** et **4.83** possédant les mêmes groupes R_1 et R_3. Ils diffèrent cependant par la nature de leur groupement R_2 afin que les composés **4.84** et **4.85** soient différentiables l'un de l'autre sur plaque CCM.

4.1.3. Réactions de croisement-mise en œuvre

Les réactions de croisement ont été effectuées de la façon suivante : les composés **4.82** et **4.83** sont mis en solution dans du *tert*-butylbenzene préalablement dégazé. L'ensemble est chauffé dans un premier temps à 60°C. Puis la température est élevée de 20°C toutes les 2 heures (figure 4-27). L'évolution du milieu réactionnel est vérifiée régulièrement par CCM. Dès l'apparition d'un composé nouveau sur plaque CCM, le mélange est laissé 2 heures supplémentaires à la même température. Il est ensuite concentré sous pression réduite et analysé.

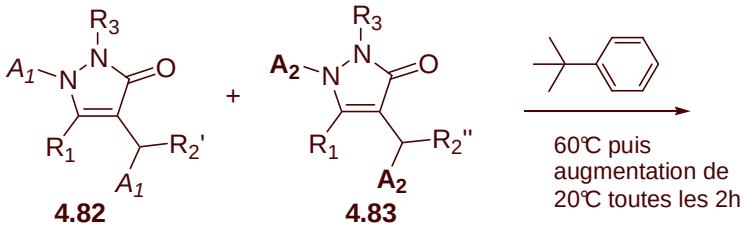


Figure 4- 27 : Mise en œuvre des réactions de croisement

Dans la suite de ce manuscrit, j'utiliserai, de façon peut-être abusive, le terme « température de dissociation » pour définir, pour chaque composé, la température à partir de laquelle la formation de produits de croisement a été observée. Cependant je ne prétends pas, par cette méthode, être capable de déterminer la température à laquelle les radicaux commencent à apparaître car la température qui est alors mesurée, est entachée d'un certain nombre d'imprécisions :

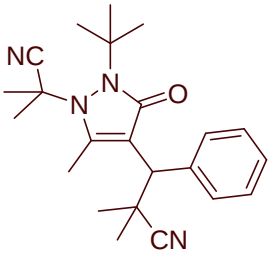
- Tout d'abord, étant donné que la température du milieu réactionnel est incrémentée par palier de 20°C, les « températures de dissociation» sont exprimées avec une barre d'erreur d'au moins 20°C.
- De plus, la détection des composés de croisement est dans un premier temps uniquement visuelle, sur plaque CCM.
- Pour finir, les produits de croisement ne seront observés que si la liaison N-A_1 et la liaison N-$\mathbf{A_2}$ se fragmentent. La température à laquelle vont apparaître les produits de croisement, sera donc dictée par le composé qui se dissociera le plus difficilement.
  Ainsi, même si le substrat portant le groupement A_1 commence à se dissocier à une température inférieure à celui portant $\mathbf{A_2}$, il lui sera attribué la même température de dissociation.

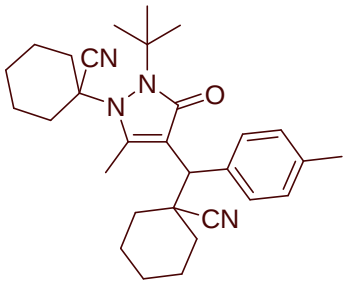
Néanmoins, cette température sera un ordre de grandeur intéressant à garder en tête et elle permettra de comparer le caractère dissociatif des différentes familles de composés.

4.2. Résultats

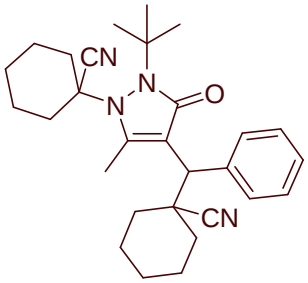
4.2.1. Résultats obtenus dans le cas où R_3 = *tert*-butyle

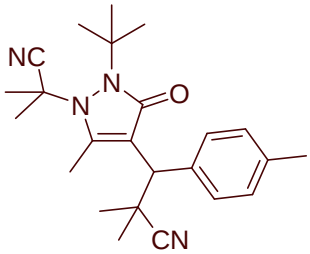
Dans le cas où R_3 est un groupement *tert*-butyle, les quatre réactions de croisement suivantes ont été effectuées:

- réaction de 

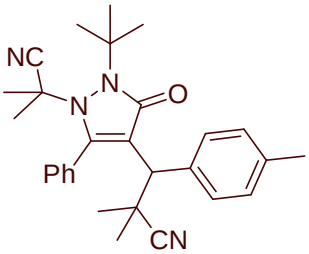
4.55 avec 

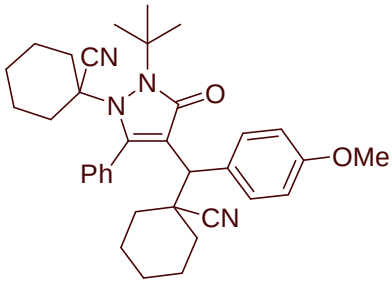
4.58

- réaction de 

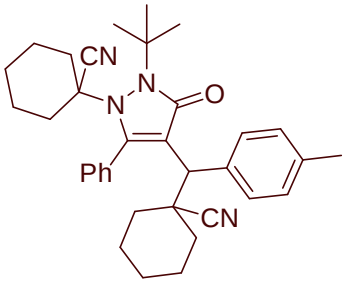
4.56 avec 

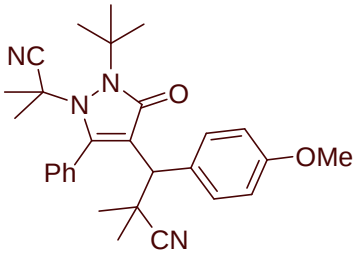
4.57

- réaction de 

4.59 avec 

4.62

- réaction de 

4.60 avec 

4.61

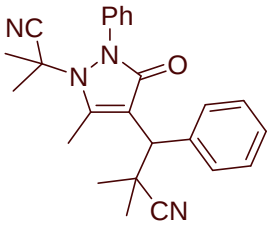
Dans chacun des cas, pour des températures inférieures à 120°C, aucune modification du mélange réactionnel n'a été observée. Un maintien prolongé à 140°C provoque, quant à lui, la

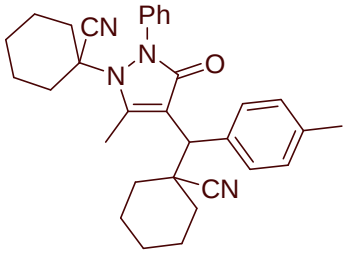
dégradation totale des réactifs mis en jeu. La présence d'aucun produit de croisement n'a été détectée.

Aux vues de ces résultats, il semblerait que la présence du groupement *tert*-butyle ne fragilise pas que la liaison N-A mais l'ensemble de la structure dihydro-pyrazolone, provoquant alors sa totale décomposition sous l'effet de la chaleur.

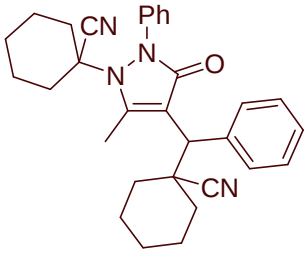
4.2.2. Résultats obtenus dans le cas où R_3 = phényle

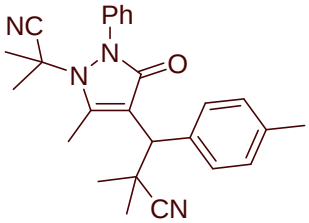
Dans le cas où R_3 est un groupement phényle, les quatre réactions de croisement suivantes ont été effectuées:

- réaction de 

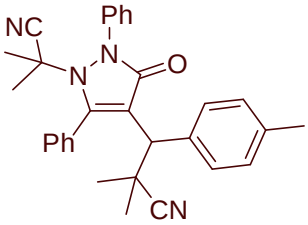
4.63 avec 

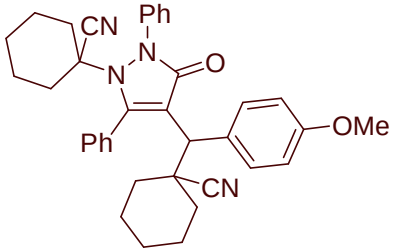
4.66

- réaction de 

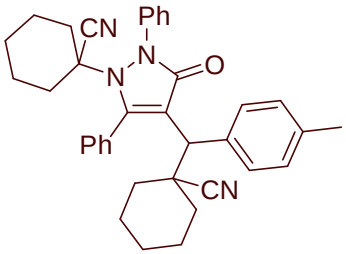
4.64 avec 

4.65

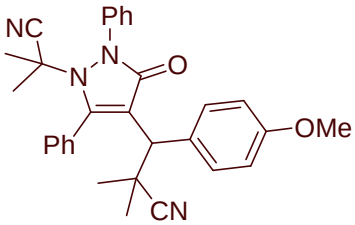
- réaction de 

4.67 avec 

4.70

➢ réaction de 

4.68

avec 

4.69

Nous avons observé pour chacune de ces réactions, l'apparition de 2 nouveaux composés à une température de 120°C. Il s'agit de produits de croisement.

Pour en arriver à cette conclusion, nous nous sommes fondés sur les résultats obtenus par RMN du proton et spectrométrie de masse des mélanges réactionnels. Il n'a pas été possible d'effectuer une analyse complète de chaque produit de croisement parce que la polarité des produits de croisement et des réactifs est si proche, qu'il est impossible de les séparer.

Les analyses de RMN du proton effectuées sur les bruts réactionnels confirment, entre autres, la présence d'un proton benzylique dans les 2 nouveaux produits, comme le montre cette partie du spectre obtenu lors de la réaction de **4.64** avec **4.65** (figure 4.28 où Tol= *p*-CH_3Ph).

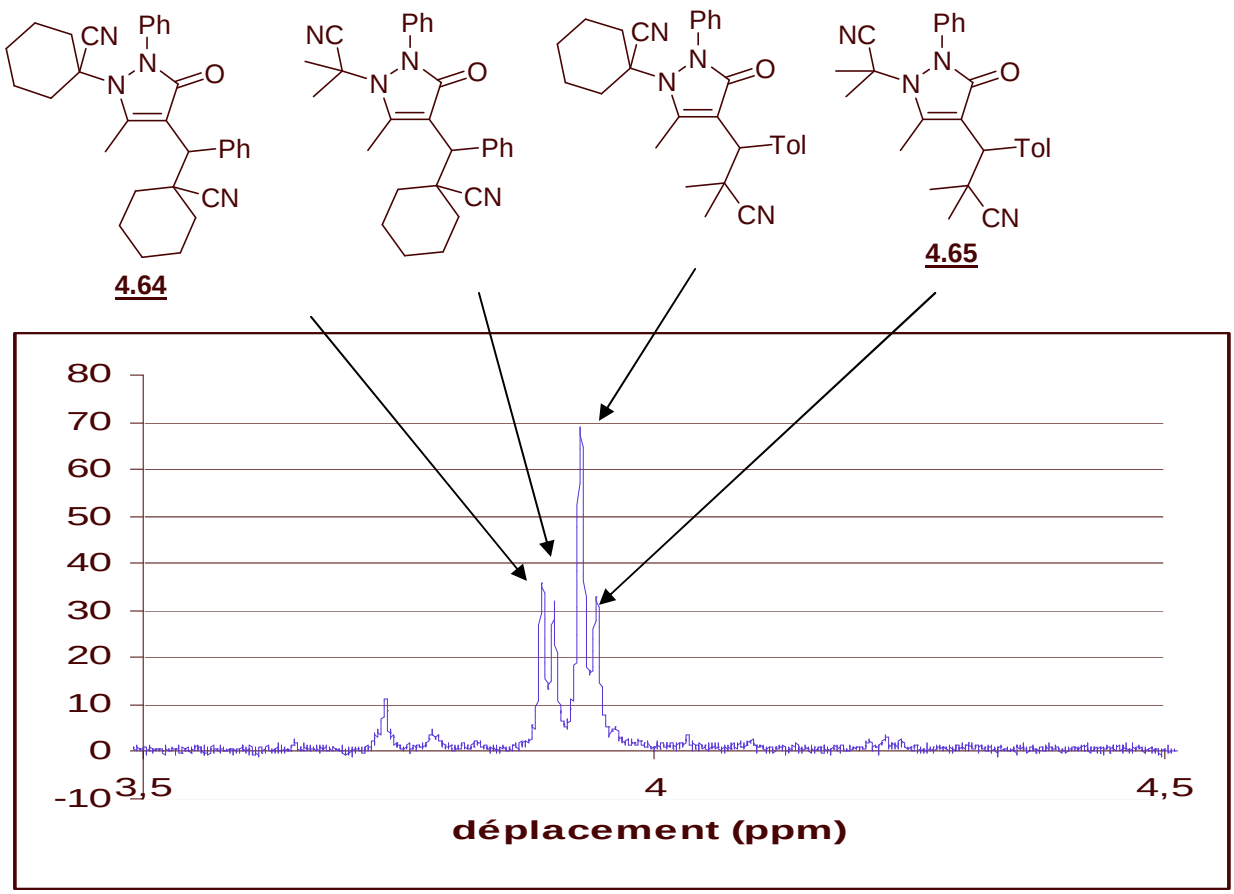


Figure 4- 28 : Observation de 4 protons benzyliques par RMN ^{1}H

Les analyses de spectrométrie de masse des mélanges réactionnels présentent les 4 pics moléculaires caractéristiques des 2 réactifs et des 2 produits de croisement ainsi que 2 pics provenant de la fragmentation de la liaison N-A_1 et N-$\mathbf{A_2}$ au cours de l'injection du mélange, comme le montre ce spectre de masse obtenu lors de la réaction de **4.64** et **4.65** (figure 4-29 où Tol= *p*-CH_3Ph).

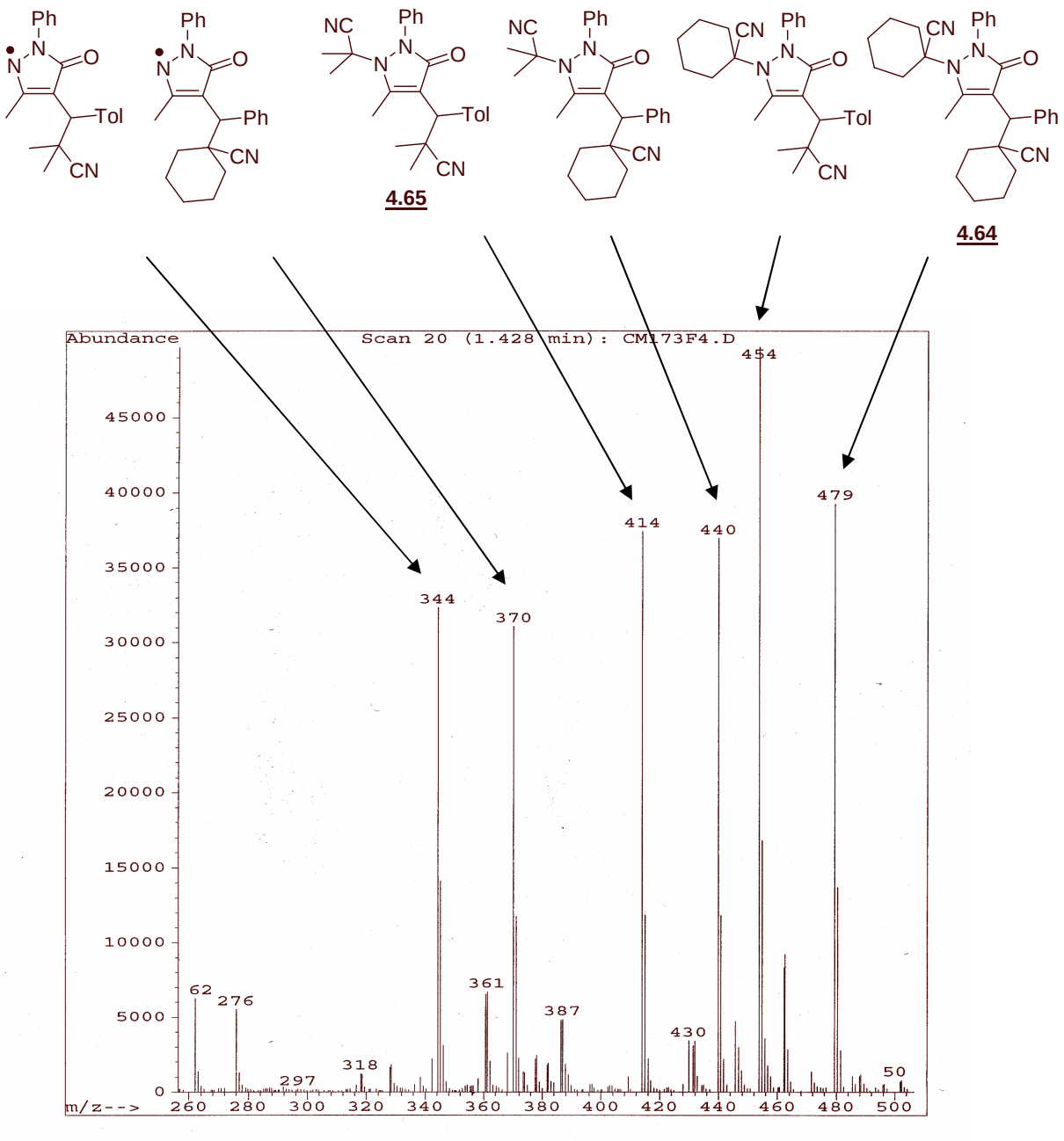


Figure 4- 29 : Exemple de spectre de masse obtenu

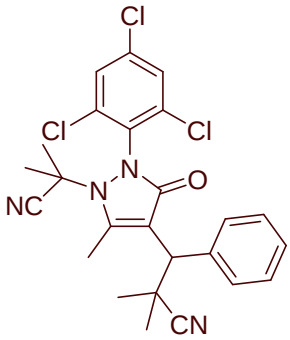
Aux vues de ces résultats, un premier palier a été atteint dans la réalisation de notre projet puisqu'il a été possible de synthétiser des composés capables de se fragmenter homolytiquement sous l'effet de la chaleur.

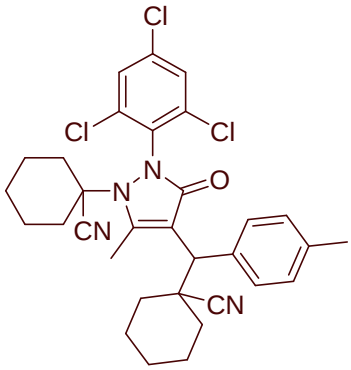
Les composés en question contiennent le groupement R_3 = phényle et commencent à se dissocier autour de 120°C.

Ces premiers résultats nous permettaient d'être particulièrement optimiste pour la poursuite de ce projet et nous pensions que l'utilisation d'un groupement R_3 aromatique encombré tel que le 2,4,6-trichlorobenzene permettrait d'obtenir des composés se fragmentant à plus faible température.

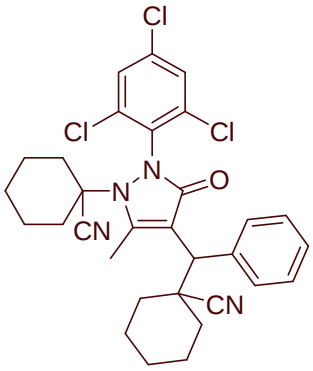
4.2.3. Résultats obtenus dans le cas où R_3= 2,4,6-trichlorophényle

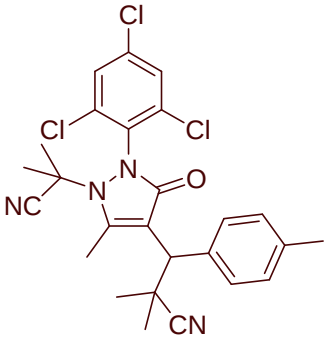
Dans le cas où R_3 est un groupement 2,4,6-trichlorophényle, les 4 réactions de croisement suivantes ont été effectuées:

- réaction de 

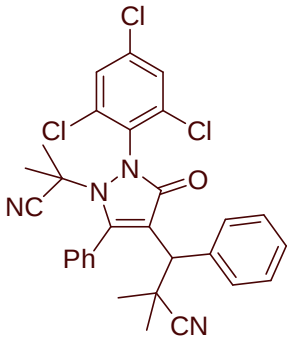
4.71a avec 

4.74a

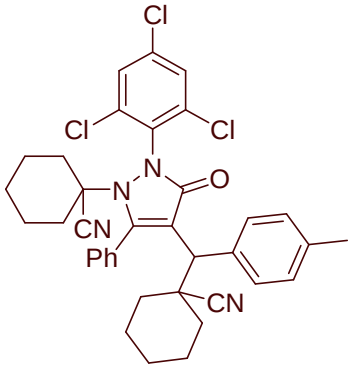
- réaction de 

4.72a avec 

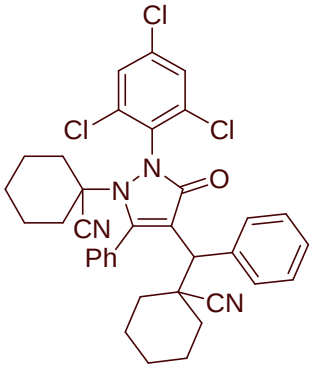
4.73a

➢ réaction de 

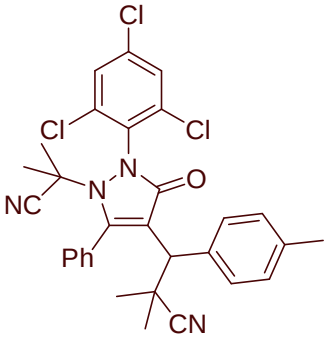
4.75a

avec 

4.78a

➢ réaction de 

4.76a

avec 

4.77a

Nous avons observé pour chacune de ces réactions, l'apparition des produits de croisement à une température de 160°C. Ce phénomène est surprenant puisque nous pension diminuer la température de dissociation des substrats en passant du groupement phényle au groupement trichlorophényle.

Une explication à cela pourrait être que la présence des atomes de chlore encombrants force la structure à adopter une nouvelle conformation qui défavorise la fragmentation de la liaison N-A. Un problème de ce type a été mis en évidence par Michelle Coote[107] récemment. Elle a remarqué, dans le cadre de la polymérisation RAFT, que la présence d'un groupement R encombrant pouvait, dans certains cas, modifier la conformation du radical **4.86** et augmenter la force de la liaison S-R (figure 4-30).

4.86

Figure 4- 30 : Fragmentation de la liaison S-R au cours de la polymérisation RAFT

[107] Coote, M. ; Henry, D. *Macromolecules*, **2005**, 38, 1415-1433.

4.3. Conclusion

Au cours de cette étude sur les agents de 1ère génération, nous sommes parvenus à synthétiser les structures visées. Nous avons également réussi à mettre en évidence la fragmentation de la liaison N-A de certaines de ces structures. De tous les substrats étudiés, ceux qui possèdent le caractère dissociant le plus fort portent un groupement R_3 de type aromatique (R_3= phényle et R_3= 2,4,6-trichlorophényle).

Les meilleurs résultats ont été obtenus pour les structures suivantes (figure 4-31). Elles se dissocient toutes à une température de 120°C.

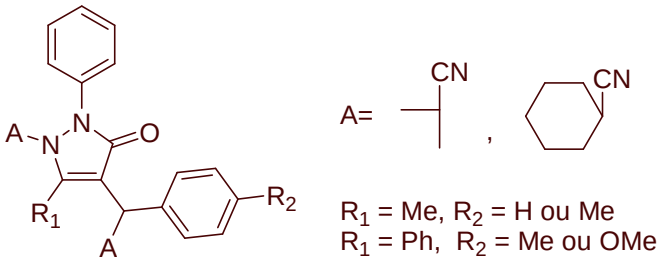


Figure 4- 31 : Liste des meilleurs agents de 1ère génération obtenus

Il semble cependant difficile de pouvoir abaisser davantage la température de dissociation de ces structures car, comme nous l'avons vu, encombrer l'aromatique en R_3 semble provoquer une modification de la conformation des substrats qui défavorise leur fragmentation.

C'est pourquoi nous avons décidé de synthétiser une nouvelle famille de composés appelés « agents de 2ème génération ».

5. Préparation des agents de 2ème génération

5.1. Principe

Les agents de 2ème génération (figure 4-32) présentent un avantage sur ceux de 1ère génération : le noyau aromatique en α de la fonction carbonyle participe à la délocalisation du radical dihydro-pyrazolone **4.87**. Ce surcroît de stabilité de **4.87** devrait déplacer l'équilibre vers la formation des espèces radicalaires.

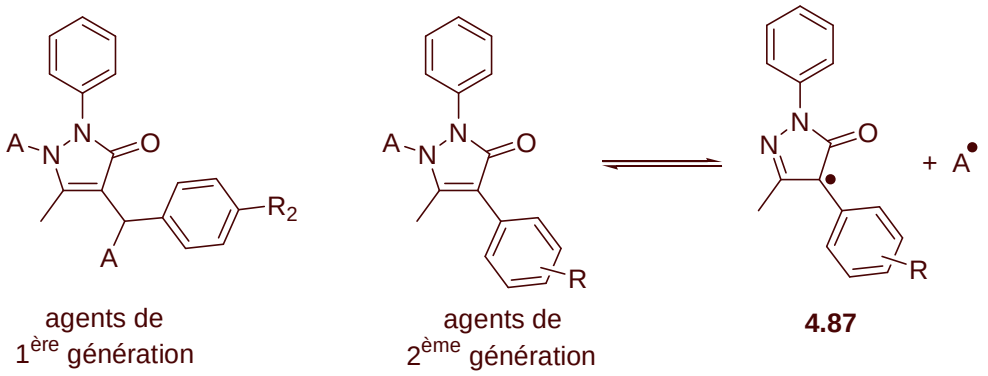


Figure 4- 32 : Agents de 1ère et 2ème génération

La structure de 2ème génération rappelle celle des composés synthétisés au cours de l'étude préliminaire et dont les résultats avaient été décevants. Cependant nous pensons que les mauvais résultats obtenus provenait d'un choix non judicieux du groupement R. Twana Saleh avait en effet travaillé avec un groupement R = méthoxy qui, semblait-il, conduisait à l'obtention de dimères difficilement dissociables.

De notre coté, nous avons décidé de travailler avec des structures possédant un ou plusieurs groupements nitro sur ce noyau aromatique puisque de tels radicaux semblent, aux vues des travaux de Hüttel,[108] présenter un caractère persistant marqué.

5.2. Composés portant 2 groupements nitro

Nous avons, dans un premier temps, décidé de synthétiser le composé **4.88** portant deux groupements nitro sur son noyau aromatique (figure 4-33).

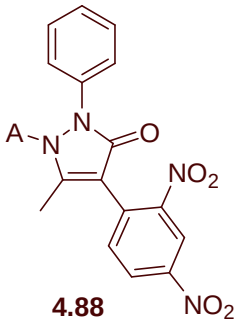


Figure 4- 33 : composé de 2ème génération portant 2 groupements nitro

[108] Hüttel, R.; Rosner, M.; Wagner, D. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 2767-2782. Voir également dans ce même chapitre, la partie 1.2.

5.2.1. Synthèse

Conformément aux travaux de Hüttel, le composé **4.89a** a été obtenu par traitement de **4.32** à l'acétate de sodium en présence du 1-chloro-2,4-dinitrobenzene au reflux de l'éthanol (figure 4-34).

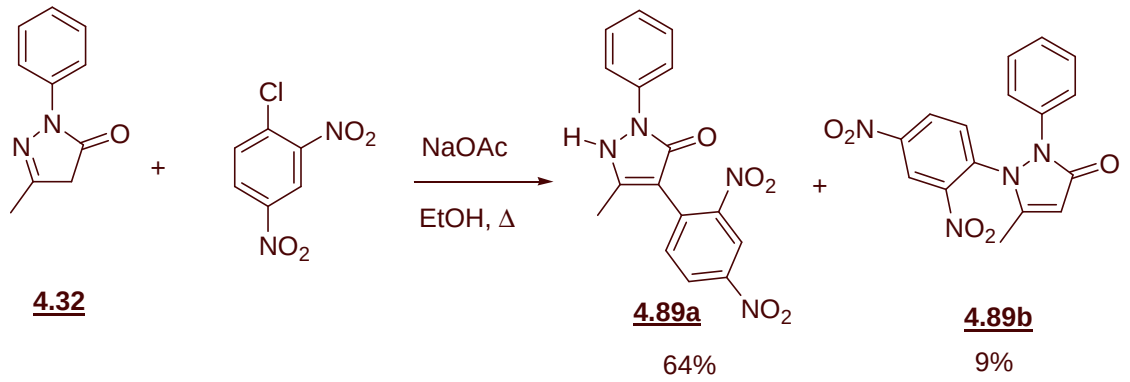


Figure 4- 34 : Synthèse de 4.89a

Au cours de cette étape, **4.89b**, régioisomère de **4.89a**, est également obtenu en proportions moindres.

Par la suite **4.89a** est oxydé par l'oxyde de manganèse (IV) et le radical obtenu est piégé *in situ* par un radical A· provenant de la dissociation d'un diazo (figure 4-35).

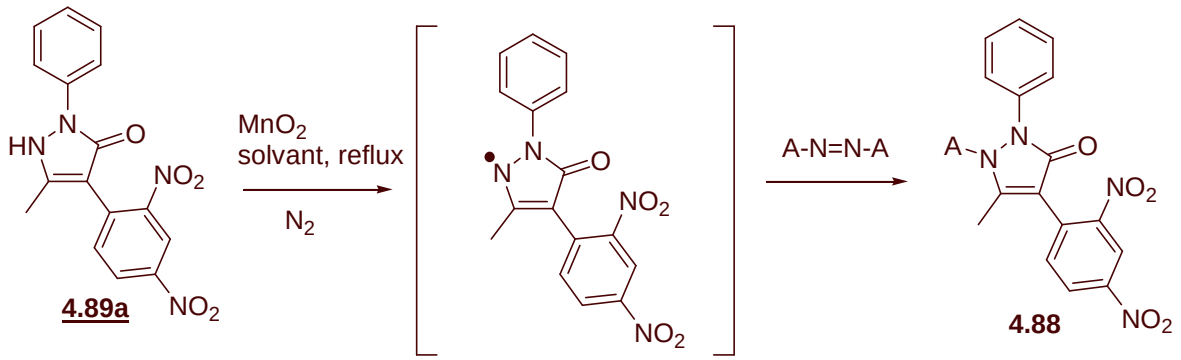
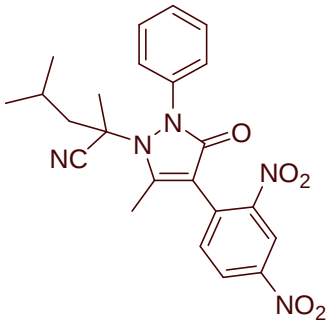
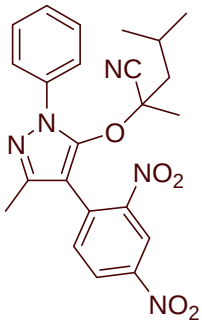
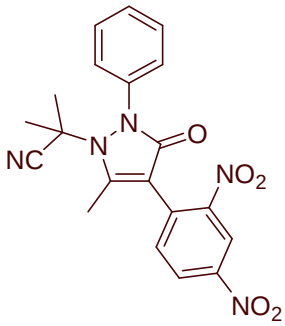
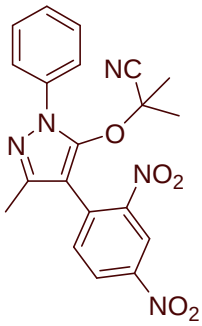


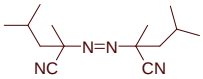
Figure 4- 35 : Synthèse de 4.88

Trois composés diazo ont été utilisés : l'ACCN, l'AIBN et Vazo 52.[109]

Le solvant utilisé au cours de cette réaction dépend de l'amorce radicalaire employée. Dans le cas de l'ACCN, du toluène a été utilisé. Dans le cas de l'AIBN, c'était du 1,2-dichloroéthane. Enfin, lors de l'utilisation de Vazo 52, nous avons travaillé dans un mélange 4/1de 1,2-dichloroethane/éther de pétrole.[110] A chaque fois, les solvants ont été soigneusement dégazés avant d'être mis en réaction.

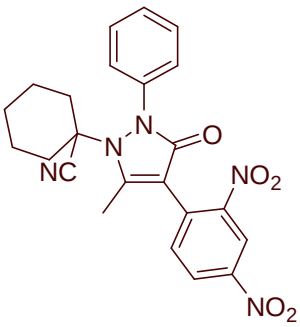
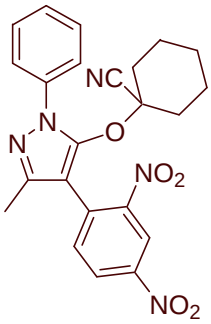
Les composés synthétisés au cours de cette étape radicalaire sont présentés dans le tableau suivant :

Composés obtenus		Ratio a/b[111]	Rendement global (%)
4.90a 	**4.90b** 	1 / 1	51
4.91a 	**4.91b** 	3 / 2	58

[109] La structure du composé Vazo 52 est la suivante :  . Ce composé, plus encombré que l'AIBN, possède un temps de demi-vie de l'ordre d'une heure à 60°C.

[110] Un tel mélange possède une température d'ébullition de 63°C.

[111] Les ratios ont été déterminés en intégrant les pics caractéristiques de chacun de ces composés sur le spectre RMN du proton du brut réactionnel.

4.92a		**4.92b**		1 / 1	67

Au cours de chacune de ces réactions, nous avons obtenu le mélange des isomères N et O dans des proportions quasiment identiques. Cette observation est étonnante parce que l'addition du radical A· sur l'atome d'oxygène est défavorisée d'un point de vue électronique puisqu'un radical centré sur un atome d'oxygène est peu stable et d'un point de stérique par la présence d'un groupement nitro à proximité.

5.2.2. Réactions d'isomérisation

Dès lors, pour savoir si une telle proportion d'isomère O ne provenait pas de l'isomérisation de son isomère N sous l'effet de la chaleur, chacun d'entre eux a été isolé puis chauffé séparément dans le *tert*-butylbenzene.

Dans le cas des isomères O, la formation d'aucun isomère N n'a été observée malgré un chauffage prolongé à 160°C. Cela prouve l'irréversibilité de l'addition du radical A· sur l'oxygène.
Dans le cas des isomères N, nous avons observé lors du chauffage l'apparition d'une quantité variable d'isomère O. Cela prouve que la liaison N-A des composés synthétisés se rompt à la température considérée.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Produit de départ	Produit formé	Ratio a/b [112] final	Conditions réactionnelles
4.90a	**4.90b**	9 / 1	7h à 70°C
4.91a	**4.91b**	13 / 1	17h à 100°C
4.92a	**4.92b**	7 / 2	4h à 120°C

Ces données nous montrent que le passage aux structures de 2ème génération était judicieux puisque les composés de 2ème génération possèdent tous une température de dissociation inférieure à celle de leur homologue de 1ère génération.

Nous remarquons également que, conformément à nos prédictions, plus le groupement A est encombré, plus le composé obtenu se dissocie à faible température.

5.3. Composés portant un seul groupement nitro

Nous nous sommes, par la suite, tournés vers la synthèse de composés ne portant qu'un seul groupement nitro situé en position *para* de l'aromatique.

Le composé **4.93** a été obtenu par traitement de l'acétoacétate d'éthyle par l'hydrure de sodium suivis de son addition sur le 1-chloro,4-nitrobenzene. Le noyau dihydro-pyrazolone du composé **4.94** a ensuite été obtenu par condensation de la phénylhydrazine sur le β-cétoester **4.93** (figure 4-36).

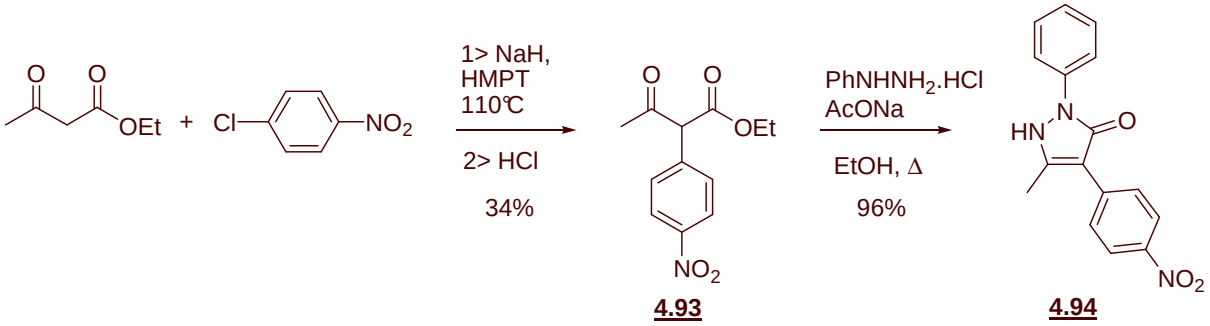


Figure 4- 36 : Synthèse de 4.94

[112] Les ratios ont été déterminés en intégrant les pics caractéristiques de chacun de ces composés sur le spectre RMN du proton du brut réactionnel.

Par la suite **4.94** est oxydé par l'oxyde de manganèse (IV) et le radical obtenu est piégé *in situ* par un radical A· provenant de la dissociation d'un diazo (figure 4-37).

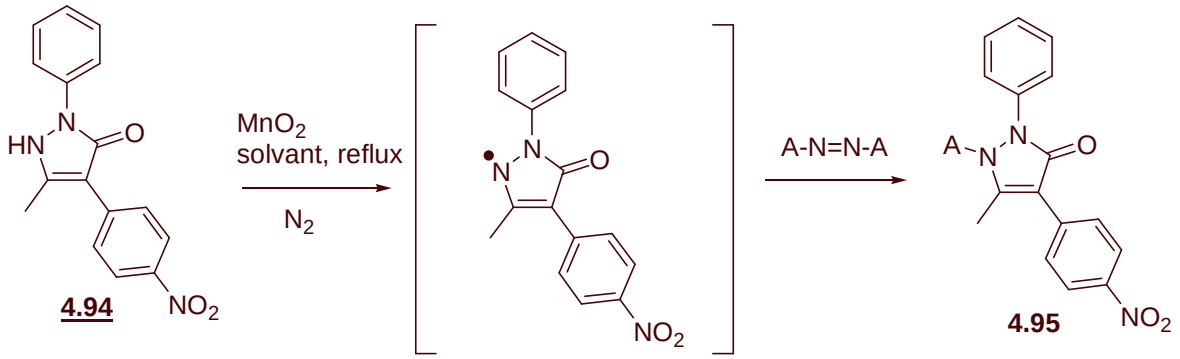
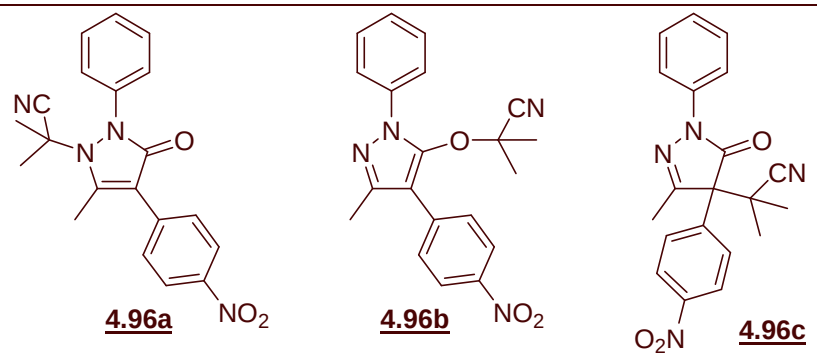


Figure 4- 37 : Réaction radicalaire impliquant 4.94

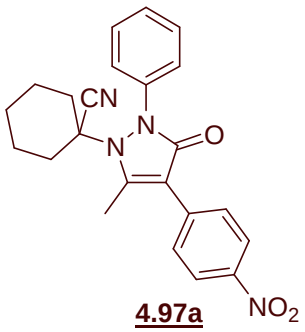
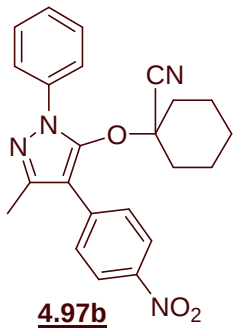
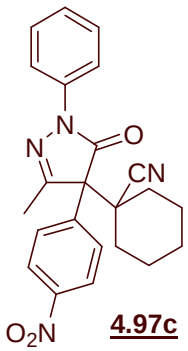
Deux composés diazo ont été utilisés : l'ACCN et l'AIBN.

De même que lors de la synthèse de **4.88**, le solvant utilisé au cours de cette réaction dépend de l'amorceur radicalaire employé : dans le cas de l'ACCN, il s'agit du toluène et dans celui de l'AIBN du 1,2-dichloroéthane.

Les composés synthétisés au cours de cette étape radicalaire sont présentés dans le tableau suivant :

Composés obtenus	Ratio [113] a/b/c	Rdt (%)
	1 / 1.2 / 2	89

[113] Les ratios ont été déterminés en intégrant les pics caractéristiques de chacun de ces composés sur le spectre RMN du proton du brut réactionnel.

 **4.97a**  **4.97b**  **4.97c**	1 / 4 / 6	65

Chacune de ces réactions conduit à un mélange des 3 régioisomères N, O et C. L'absence d'un groupement nitro en position *ortho* sur le groupement aromatique a donc eu pour conséquence de lever la gène stérique autour de l'atome de carbone, conduisant à la formation de l'isomère C.

De plus, cette fois-ci, l'isomère N est obtenu de façon minoritaire. Ce phénomène s'explique en observant l'isomérisation du composé **4.96a** dès 70°C. Dès lors, au reflux du 1,2-dichloroéthane (83°C), ce composé se fragmente en partie et favorise la formation des autres isomères. Il devrait donc être possible d'améliorer le rendement en **4.96a** en effectuant l'étape radicalaire à 60°C au lieu de 80°C mais cela n'a pas été réalisé.

Nous mettons ici en évidence l'une des limites de la méthode qui consiste à utiliser des diazo comme source de radicaux $A^{\cdot}$. En effet, puisqu'il est nécessaire de chauffer pour dissocier les diazo, il est difficile d'isoler les substrats qui commencent à se dissocier à faible température.

5.4. Conclusion

Au cours de l'étude des agents de 2ème génération, nous sommes parvenus à synthétiser les structures visées. Cependant nous avons remarqué que l'étape d'addition radicalaire était, dans le cas de ces composés, moins sélective que lors de la synthèse des agents de 1ère génération car des quantités non négligeables d'isomères O et parfois C ont été obtenues.

Nous avons réussi à mettre en évidence la fragmentation de la liaison N-A de tous les composés synthétisés et nous avons eu le plaisir de remarquer qu'ils se dissociaient tous à une température inférieure à celle des composés de 1ère génération. La température de dissociation la plus faible obtenue est de l'ordre de 70°C. Il serait cependant possible d'atteindre des températures de dissociation inférieure en travaillant avec un groupement A plus encombrant. Cependant cela n'a pas été réalisé, d'une part, parce que nous aurions été dans l'obligation de

synthétiser le diazo correspondant ce qui est assez dangereux en soi et, d'autre part, parce qu'une meilleure fragmentation du substrat n'aurait eu une influence que sur l'étape d'amorçage de la polymérisation et pas sur l'étape de transfert du noyau dihydro-pyrazolone sur la chaîne polymère en croissance.
Par la suite, nous avons décidé de nous consacrer uniquement à l'étude des composés portant deux groupements nitro et de laisser de coté ceux ne possédant qu'un seul groupement nitro à cause de la trop grande délocalisation du radical sur les atomes d'oxygène et de carbone qui risquent de poser problèmes.

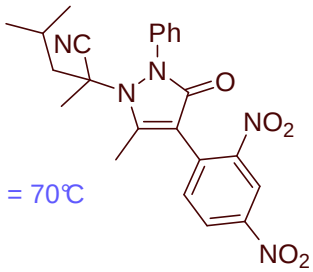
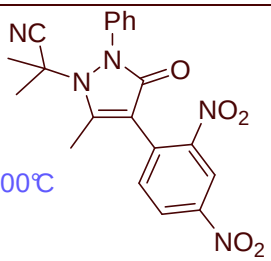
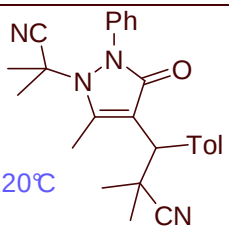
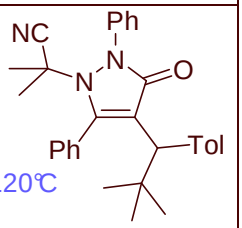
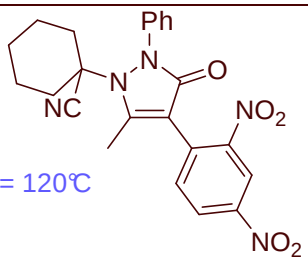
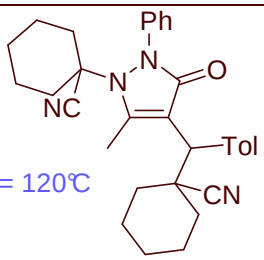
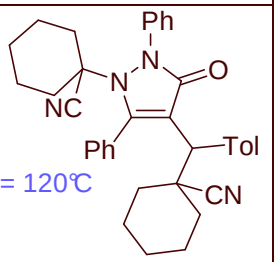
6. Conclusion

Au cours de cette étude, nous sommes parvenus à synthétiser deux familles de composés dihydro-pyrazolones possédant une liaison N-A fragilisée. La dissociation de ces structures a été mise en évidence en observant soit l'isomérisation des composés synthétisés, soit la formation de produits de croisement lors du chauffage d'un mélange de composés.

Nous avons alors identifié sept molécules : quatre de la 1ère génération [114] et trois de la 2ème génération qui commencent à se dissocier à des températures modérées (comprises entre 70 et 120°C). L'étape suivante consiste alors à tester l'effet de ces agents sur la polymérisation de différents types de monomère.

Le tableau suivant présente les 7 structures qui ont été retenues :

[114] Les agents de 1ère génération portant un groupement R_2 = phényle et R_2 = *p*-méthoxyphényle avaient, eux aussi, donnés de bons résultats aux tests de dissociation. Cependant, il est probable que leurs effets sur la polymérisation soient identiques à ceux portant le groupement R_2 = tolyle. C'est pourquoi nous avons jugé inutile de poursuivre leur étude.

Agents de 2ème génération	Agents de 1ère génération	
AT1  Tdiss = 70℃		
AT2  Tdiss = 100℃	**AT4**  Tdiss = 120℃	**AT6**  Tdiss = 120℃
AT3  Tdiss = 120℃	**AT5**  Tdiss = 120℃	**AT7**  Tdiss = 120℃

A chacune de ces structures, a été attribué un nom : AT (pour Amorce-Terminaison) suivi d'un numéro afin de faciliter la suite de l'exposé.

Chaque agent a été synthétisé à hauteur de 5g. Ceci a été possible parce que ces composés sont d'un accès rapide (3-4 étapes) et que les réactifs utilisés sont bon marché et disponibles en grande quantité. Il est également intéressant de noter qu'à une telle échelle, l'ensemble des produits et des intermédiaires réactionnels ont pu être purifiés par simple recristallisation y compris les composés **AT1**, **AT2** et **AT3,** alors même qu'ils sont synthétisés sous la forme d'un mélange d'isomères.

L'ensemble de ces points montre que, à priori, la synthèse de ces composés ne poserait pas de problèmes si elle devait être effectuée au niveau industriel.

Chapitre 5

Effets des agents de 1ère et 2ème génération sur la polymèrisation

Chapitre 5 : Effet des agents de 1ère et 2ème génération sur la polymérisation

L'objectif principal de cette thèse était de synthétiser des molécules susceptibles de modifier les effets de la polymérisation radicalaire. Dans un premier temps, nous avons émis l'hypothèse que des structures possédant un noyau dihydro-pyrazolone du type **5.1** et capables de se dissocier homolytiquement sous l'effet de la chaleur, pourraient, d'une part, amorcer la polymérisation radicalaire grâce à l'émission de radicaux A· stabilisés et, d'autre part, moduler la croissance des chaînes polymères par la présence dans le milieu de composés **5.2** persistants.

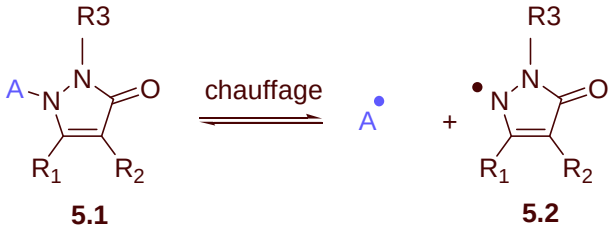


Figure 5- 1 : Mode de dissociation des agents synthétisés

Après être parvenus à synthétiser sept agents capables de se dissocier à des températures inférieures où égales à 120°C, nous avons cherché à évaluer l'effet de ces molécules sur la polymérisation de plusieurs monomères. Ce sont les résultats de ces travaux que je m'efforcerai de vous présenter tout au long de ce chapitre.
Pour faciliter la lecture de ce chapitre, les noms et formules des sept agents testés sont reportés sur le rabat de la dernière page de ce manuscrit.

J'ai effectué l'ensemble de ces tests de polymérisation au sein du laboratoire « synthèse de polymères de spécialité » au Centre de Recherches et Technologies Rhodia à Aubervilliers.

1. Evaluation rapide des propriétés de ces agents en présence de monomères

L'objectif de la première série de tests que nous avons effectuée était double. Nous désirions d'une part valider notre postulat de départ en montrant que la dissociation des agents amorçait la polymérisation et que le polymère ainsi obtenu portait à son extrémité le noyau dihydro-

pyrazolone. Nous souhaitions, d'autre part, identifier rapidement les composés les plus prometteurs afin d'étudier de façon plus approfondie le comportement d'un nombre plus limité d'agents.

Il s'agit donc ici d'une étude plus qualitative que quantitative et les taux de conversion en monomères et en agents n'ont pas été mesurés dans la grande majorité des cas.

1.1. Conditions choisies

1.1.1. Choix des monomères

L'efficacité des sept agents a été testée sur la polymérisation de quatre monomères de base de l'industrie: le styrène, l'acrylate de butyle, le méthacrylate de méthyle et l'acétate de vinyle. Nous avons choisi des monomères présentant des réactivités chimiques différentes afin de mettre en évidence d'éventuelles différences de comportements entre les agents en fonction du monomère employé.

Les noms, formules et abréviations relatifs aux monomères utilisés sont regroupés dans le tableau suivant.

Abréviation	Nomenclature officielle	Formule
St	Styrene	
BA	Butyl acrylate	
MMA	Methyl methacrylate	
VA	Vinyl acetate	

1.1.2. Conditions opératoires

Nous avons choisi de mener toutes les polymérisations sur une durée de 12h et à une température de 110°C afin de se trouver dans la zone de fragmentation des agents tout en limitant l'effet de la polymérisation thermique.
Les réactions de polymérisation ont été réalisées sous argon. Les monomères commerciaux ont été séparés de l'inhibiteur de polymérisation qu'ils contiennent, par filtration sur alumine neutre, exception faite de l'acétate de vinyle qui s'est révélé trop instable lorsqu'il se trouvait dépourvu d'inhibiteur.

Ces réactions ont été effectuées avec un extrait sec[115] de 30% dans le cas des agents **AT1** à **AT6** et 22% dans celui de **AT7**. Le solvant employé a été le toluène en mélange, dans certains cas, avec un peu de DMF afin de permettre une meilleure solubilité des agents dans le milieu réactionnel. Notre choix s'est porté sur le toluène parce que son point d'ébullition convenait parfaitement avec la température de polymérisation que nous souhaitions atteindre et parce qu'il est compatible avec la réalisation de réactions radicalaires.

Pour finir, nous avons décidé de synthétiser des polymères possédant une masse molaire moyenne en nombre relativement faible (Mn = 3000g/mol). Avec des polymères de cette masse, il devrait être possible d'identifier la nature des bouts de chaîne par des méthodes d'analyse classiques (spectrométries infrarouge et UV, RMN, IR ou expériences Maldi-Tof).

1.1.3. Matériel utilisé

Nous avons donc sept agents à tester en polymérisation sur quatre monomères soit vingt-huit réactions à effectuer, auxquelles s'ajoutent quatre réactions témoins comprenant uniquement du monomère dilué dans du toluène pour mettre en évidence l'effet de la polymérisation thermique.
Afin de rendre plus rapide la réalisation de l'ensemble de ces réactions, nous avons décidé de travailler en système haut débit à l'aide d'un robot ChemSpeed ASW 2000.

[115] L'extrait sec rend compte du taux de dilution des polymérisations. Il est défini comme le rapport des masses en monomères et en agents sur la masse totale (monomères+agents+solvant) du milieu réactionnel. Dans le cas d'une conversion en monomères et en agents de 100%, il correspond à la masse de polymères (en g) contenue dans 100g de solution.

Bien que l'utilisation d'un tel système possède un grand nombre d'avantages tels que le gain de temps, la grande précision des mesures et l'homogénéité des conditions réactionnelles dans tous les réacteurs, il pose quelques difficultés que je vais présenter.
Tout d'abord, le robot ne prélève que des solutions. Dès lors, il a été indispensable de solubiliser, à température ambiante, tous les agents que nous voulions tester. Or certains de ces agents se sont révélés peu solubles dans le toluène. Cela nous a alors forcés à travailler avec des extraits secs plus faibles que prévus et à ajouter, dans certains cas, du DMF au milieu réactionnel.
De plus, l'agitation des réacteurs se fait à l'aide d'un vortex. Elle ne peut être efficace qui si le réacteur contient un minimum de 3 mL de solution. Comme nous souhaitions synthétiser des polymères de petites masses, le réacteur ne contenait qu'un faible volume de monomères. Dès lors, il était indispensable d'ajouter du solvant pour atteindre le volume minimum de remplissage des réacteurs. Cela nous a encore conduit à diluer le milieu réactionnel.

Le robot est couplé à un système d'analyse CES[116] (Chromatographie d'Exclusion Stérique) possédant à la fois un détecteur à indice de réfraction (RI) et un détecteur UV. Nous avons choisi d'effectuer la détection UV à une longueur d'onde de 315 nm. En effet, les spectres UV effectués sur les sept agents synthétisés montrent que ceux-ci absorbent à cette longueur d'onde alors que le toluène et les monomères utilisés y sont totalement transparents, exception faite du styrène qui l'absorbe très légèrement.

1.2. Résultats obtenus

A l'issu de chaque réaction, le brut réactionnel est injecté en CES. Les solutés sont identifiés par détection RI et UV à 315 nm.

1.2.1. Observations générales

Lors de l'étude des spectres CES obtenus, nous avons remarqué pour toutes les polymérisations mises en œuvre un ensemble de similitudes. Je vais, dans un premier temps, décrire ces résultats en prenant comme référence les chromatogrammes obtenus dans le cas de

[116] Il s'agit d'un appareil CES commercialisé par Agilent sous le nom agilent 1100 series. Il est équipé de deux colonnes PL gel 10µ, mixed B, montées en séries. L'élution se fait à l'aide de THF.

la polymérisation thermique du styrène (témoin) et de celles effectuées en présence de **AT4**, **AT5**, **AT6** ou **AT7** (figures 5-2 et 5-3).

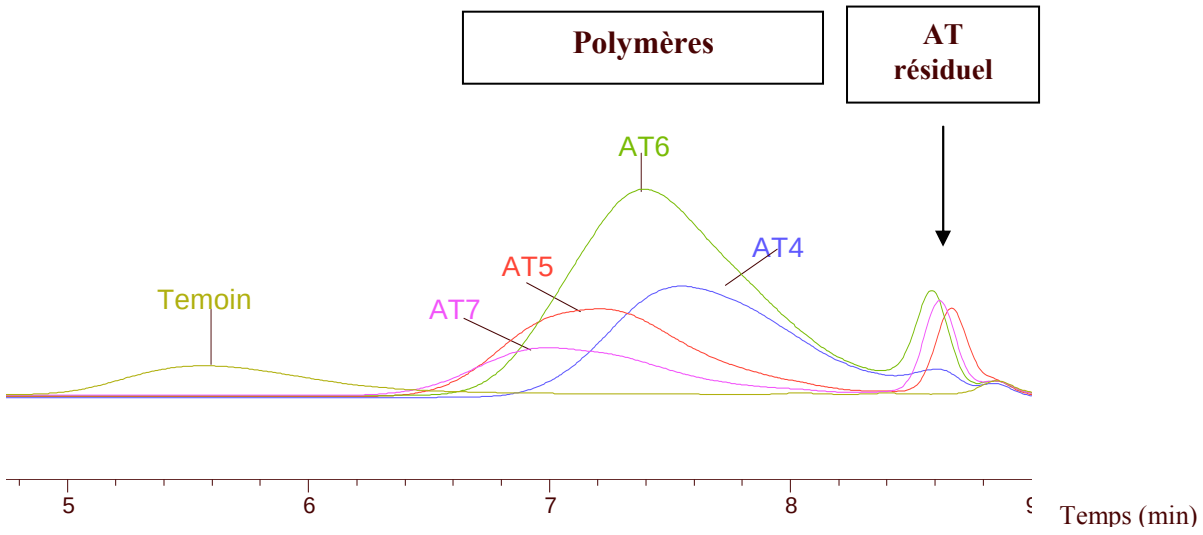


Figure 5- 2 : Superposition des spectres CES obtenus par détection RI lors de la polymérisation du styrène en présence de AT4, AT5, AT6 ou AT7 ainsi que lors de la polymérisation témoin. Polymérisations réalisées dans le toluène (ES= 30% pour AT4 à AT6 et 22% pour AT7) à 110℃ et pendant 12h.

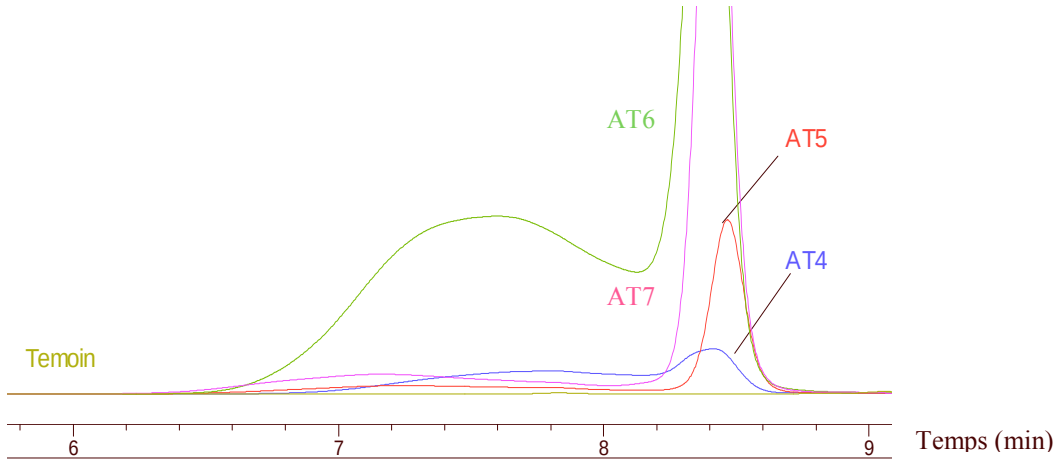


Figure 5- 3 : Superposition des spectres CES obtenus par détection UV (315 nm) lors de la polymérisation du styrène en présence de AT4, AT5, AT6 ou AT7 ainsi que lors de la polymérisation témoin. Polymérisations réalisées dans le toluène (ES= 30% pour AT4 à AT6 et 22% pour AT7) à 110℃ et pendant 12h.

Nous observons dans un premier temps, sur tous les chromatogrammes, la présence d'une quantité variable d'agent résiduel caractérisé par la présence d'un pic à tr = 8.5 min. Les agents ne sont donc pas totalement consommés au cours de ces polymérisations à 110°C.

Nous observons de plus l'apparition en détection RI d'un signal aux faibles temps de rétention, témoignant de la formation de polymères. Pour tous les chromatogrammes (exceptés ceux relatifs aux réactions témoins), ce signal est également détecté en UV. Cela prouve qu'une partie au moins des polymères porte le noyau dihydro-pyrazolone de l'agent.

Voyons à présent plus en détail les résultats obtenus dans le cas de chaque monomère.

1.2.2. Cas du styrène

Le tableau suivant donne une idée de la taille et de l'indice de polymolécularité des polymères obtenus après mise en réaction du styrène en présence de l'un des sept agents ainsi que ceux obtenus au cours de la polymérisation témoin :

Agents	Conv (St)	Mp [117] (kg/mol)	Ip [118]
AT1		1.5	
AT2		1.5	
AT3		1.5	
AT4		4.4	1.5
AT5		9.1	1.8
AT6	52%	6.1	1.6
AT7		14.5	1.8
Témoin	11%	302	2.4

Tableau 1 : Polymérisation du styrène dans le toluène à 110°C pendant 12h en présence des différents a gents. Mn théorique = 3 kg/mol, ES= 30% dans les cas de AT1 à AT6 et 22% dans celui de AT7.

- ✓ Comparaison avec le témoin

Il est intéressant de remarquer, dans un premier temps, que les polymères obtenus par polymérisation thermique et ceux obtenus en présence de l'un de nos agents ne sont

[117] J'indique dans ce tableau la masse molaire moyenne au pic du polymère et non pas sa masse molaire moyenne en nombre, car le massif du polymère et le pic de l'agent résiduel se superposent partiellement sur le spectre CES ce qui rend peu précise la valeur de Mn mesurée.

[118] De la même façon que précédemment, la superposition partielle du massif de polymère et du pic relatif à l'agent résiduel sur le spectre CES ne permet pas de calculer l'indice de polymolécularité (Ip) avec précision dans le cas de **AT1**, **AT2** et **AT3**.

absolument pas dans la même gamme de masse molaire. Cette constatation met en évidence un effet modérateur des agents sur la masse des polymères obtenus.
De plus, bien que l'indice de polymolécularité des polymères synthétisés en présence de **AT4**, **AT5**, **AT6** et **AT7** soit supérieur ou égal à 1,5, il reste dans une gamme de valeur inférieure à celle obtenue dans le cas de la polymérisation thermique.
Pour finir, la conversion en monomère dans le cas de la polymérisation thermique est de 11%. Elle atteint 52% dans le cas de la polymérisation du styrène en présence de **AT6**. Une telle conversion, aux vues de la masse molaire relativement faible des polymères synthétisés, ne peut pas s'expliquer à elle seule par un phénomène d'amorçage thermique. La dissociation des agents semble donc bien avoir permis d'amorcer une partie au moins de la polymérisation.

- ✓ Comparaison entre les deux familles d'agents

Si nous essayons à présent de comparer l'effet sur la polymérisation des deux familles agents, nous remarquons que les agents de 2ème génération (**AT1** à **AT3**) ne conduisent qu'à la formation d'oligomères alors que ceux de la 1ère génération (**AT4** à **AT7**) conduisent à la formation de polymères. A la vue de ces résultats, il devrait donc être plus aisé de suivre la polymérisation du styrène en présence des agents de 1ère génération qu'avec ceux de 2ème génération.
Parmi les agents de 1ère génération, les composés **AT4** et **AT5,** d'une part, et **AT6** et **AT7,** d'autre part, possèdent quasiment le même contre-radical dihydro-pyrazolone. Leur seule différence va donc résider dans leur vitesse de dissociation à une température donnée. Cela va avoir un impact sur l'étape d'amorçage de la polymérisation mais pas sur son mode de contrôle. Dès lors, nous pourrons nous permettre de réduire l'étude du contrôle de la polymérisation du styrène à celle des deux agents de 1ère génération se dissociant le plus rapidement c'est à dire **AT4** et **AT6**.

1.2.3. Cas de l'acrylate de butyle

Le tableau suivant donne une idée de la taille et de l'indice de polymolécularité des polymères obtenus après mise en réaction de l'acrylate de butyle en présence de l'un des sept agents ainsi que ceux obtenus au cours de la polymérisation témoin :

Nom	Conv (BA)	Mn (kg/mol)	Ip
AT1	62%	4.2	1.6
AT2		7.4	1.7
AT3		9.1	1.8
AT4		8.1	2.4
AT5		8.2	2.8
AT6		13.3	2.2
AT7		8.9	2.1
Témoin	64%	31	2.3

Tableau 2 : Polymérisation de l'acrylate de butyle dans le toluène à 110°C pendant 12h en présence des différents agents. Mn théorique = 3 kg/mol, ES= 30% dans les cas de AT1 à AT6 et 22% dans celui de AT7.

On retrouve dans le cas de l'acrylate de butyle, l'effet modérateur de chaîne qui avait été mis en évidence dans le cas du styrène.

On distingue ici nettement une différence de réactivité entre les deux familles de molécules. En effet, les agents de 1ère génération (**AT4** à **AT7**) conduisent à la formation de polymères polydisperses et qui semblent contenir plusieurs populations comme le montre le chromatogramme CES obtenu (figure 5-4). Les agents de 2ème génération (**AT1** à **AT3**) conduisent à la formation de polymères possédant un indice de polymolécularité plus faible (bien que toujours supérieur à 1.5) et totalement détectés à 315 nm (figure 5-5).

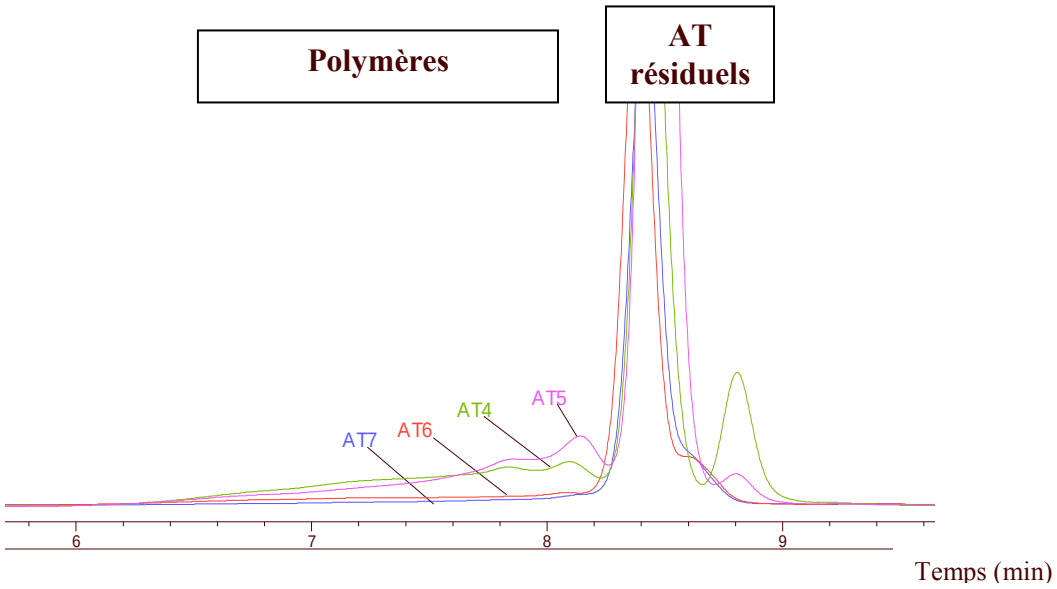


Figure 5- 4 : Superposition des spectres CES obtenus par détection UV (315nm) lors de la polymérisation de l'acrylate de butyle en présence de AT4, AT5, AT6 et AT7. Polymérisations réalisées dans le toluène (ES= 30% pour AT4 à AT6 et 22% pour AT7) à 110℃ et pendant 12h

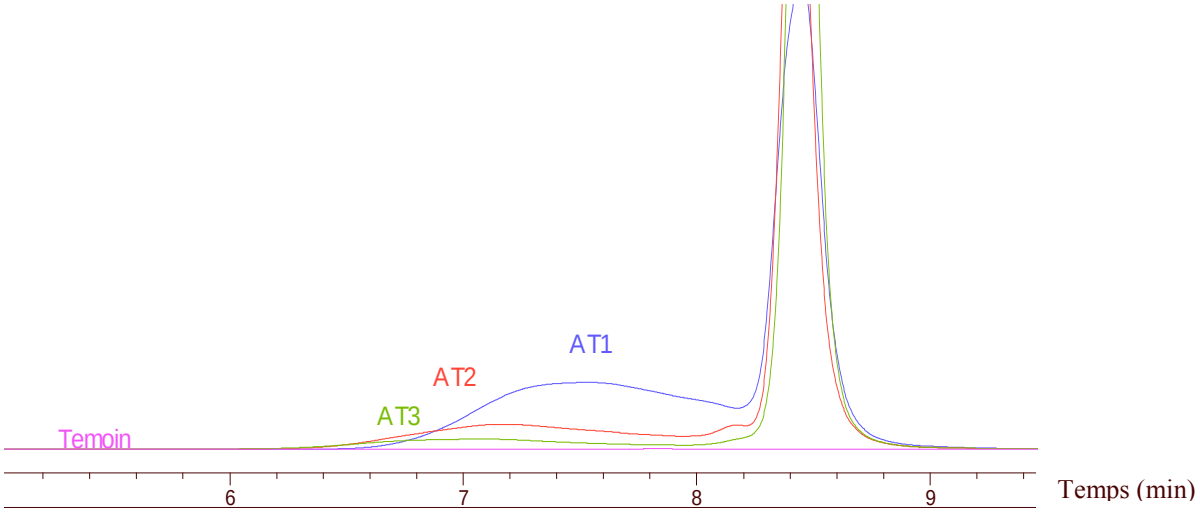


Figure 5- 5 : Superposition des spectres CES obtenus par détection UV (315nm) lors de la polymérisation de l'acrylate de butyle en présence de AT1, AT2 et AT3. Polymérisations réalisées dans le toluène (ES= 30%) à 110℃ et pendant 12h

Il semblerait donc que la polymérisation de l'acrylate de butyle puisse être mieux contrôlée par les agents de 2ème génération.

De plus, les composés **AT1, AT2** et **AT3** possèdent tous le même contre-radical dihydro-pyrazolone (figure 5-6). Leur seule différence réside donc dans leur vitesse de dissociation à une température donnée. Cela va avoir un impact sur l'étape d'amorçage de la polymérisation mais pas sur son mode de contrôle. Dès lors, nous pourrons nous limiter à l'étude de la polymérisation de l'acrylate de butyle en présence de **AT1**.

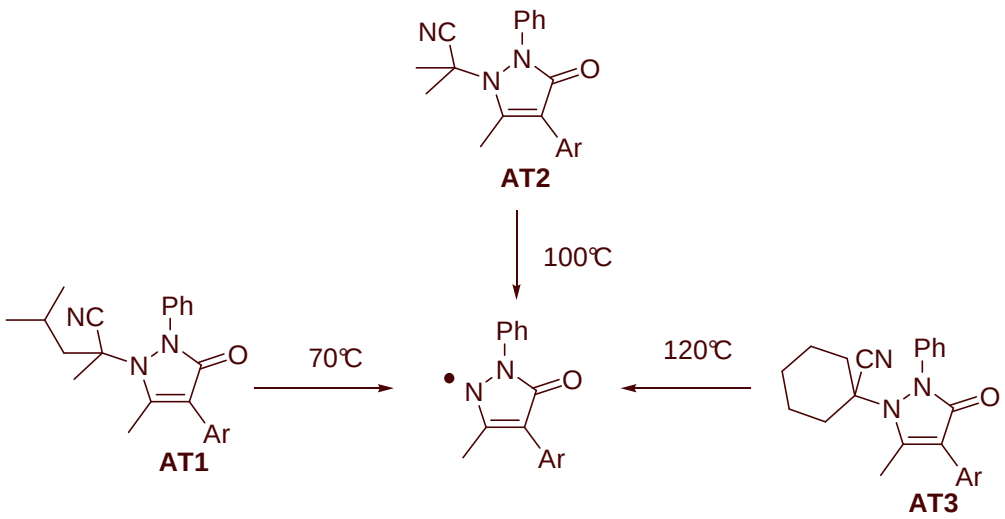


Figure 5- 6 : Contre-radical commun à AT1, AT2 et AT3

1.2.4. Cas du méthacrylate de méthyle

Le tableau suivant donne une idée de la taille et de l'indice de polymolécularité des polymères obtenus après mise en réaction du méthacrylate de méthyle en présence de l'un des sept agents ainsi que ceux obtenus au cours de la polymérisation témoin :

Nom	Conv (MMA)	Mn (kg/mol)	Ip[119]
AT1	31%	2.3	
AT2		5.3	1.8
AT3		10.5	2.3
AT4		5.3	1.7
AT5		6.9	2.1
AT6		7.0	1.9
AT7		9.2	2.2
Témoin	11%	13.1	3.7

Tableau 3 : Polymérisation du méthacrylate de méthyle dans le toluène à 110℃ pendant 12h en présence des différents agents. Mn théorique = 3 kg/mol, ES= 30% dans les cas de AT1 à AT6 et 22% dans celui de AT7.

L'effet modérateur de chaîne des agents est confirmé par ces résultats expérimentaux et tout particulièrement par ceux obtenus en présence de **AT1**, **AT2** et **AT4**. Ce phénomène est

[119] La superposition partielle du massif polymère et du pic relatif à l'agent résiduel sur le spectre CES ne permet pas de calculer l'indice de polymolécularité (Ip) avec précision dans le cas de **AT1**.

particulièrement intéressant dans le cas du méthacrylate de méthyle car l'obtention de polymères de faible masse molaire est généralement difficile avec ce monomère.
Nous remarquons également, dans le cadre de cette polymérisation, une nette amélioration de l'indice de polymolécularité des polymères synthétisés en présence d'agents par rapport à la polymérisation témoin, bien que celui-ci reste élevé.
De plus, comme dans le cas du styrène, il est possible ici de mettre en évidence l'amorçage de chaînes polymères par la dissociation des agents puisque le taux de conversion en monomères au cours de la polymérisation en présence de **AT1** est de 31% alors qu'elle n'est que de 11% dans le cas de la polymérisation thermique.

Aux vues de ces résultats, il semble difficile de mettre en évidence une différence de réactivité entre les deux familles de composés. Pourtant si l'on regarde les chromatogrammes CES obtenus par détection UV, la différence est flagrante. (figures 5-7 et 5-8)

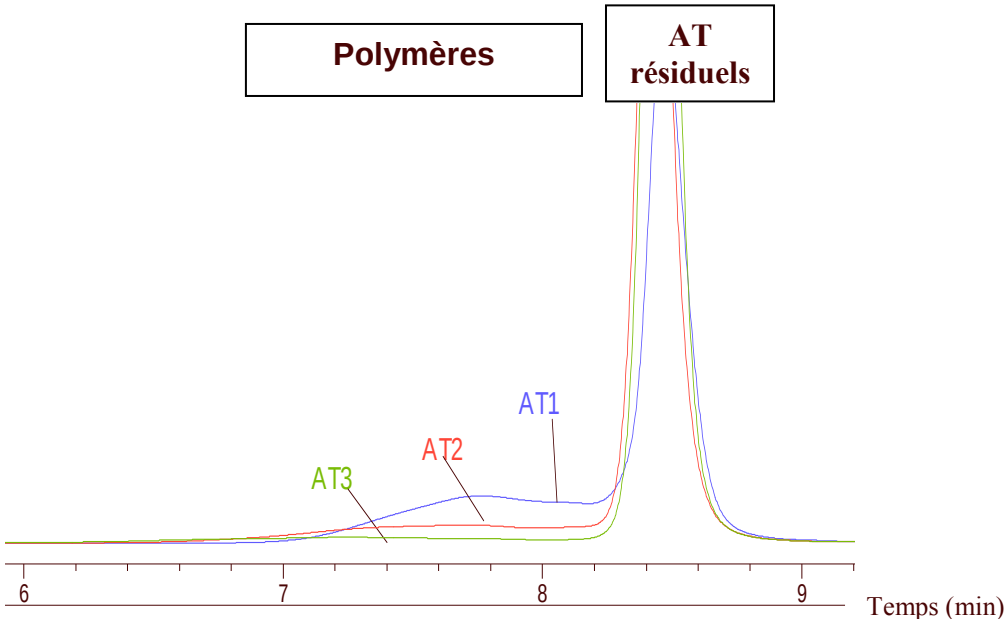


Figure 5- 7 : Superposition des spectres CES obtenus par détection UV (315nm) lors de la polymérisation du méthacrylate de méthyle en présence de AT1, AT2 et AT3. Polymérisations réalisées dans le toluène (ES= 30%) à 110°C et pendant 12h

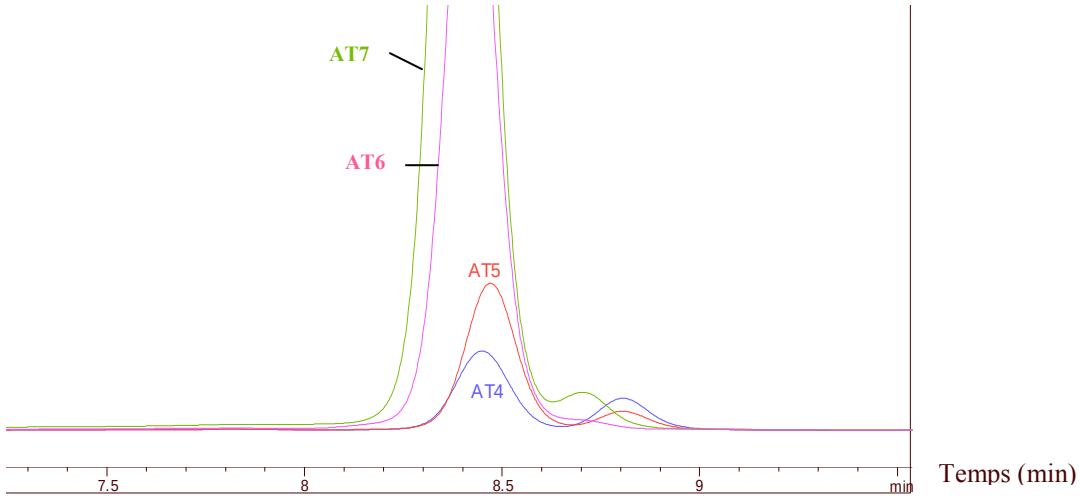


Figure 5- 8 : Superposition des spectres CES obtenus par détection UV (315nm) lors de la polymérisation du méthacrylate de méthyle en présence de AT4, AT5, AT6 et AT7. Polymérisations réalisées dans le toluène (ES= 30% pour AT4 à AT6 et 22% pour AT7) à 110℃ et pendant 12h

Alors que les polymères synthétisés en présence des agents de 2ème génération (**AT1** à **AT3**) sont visibles à 315 nm (surtout dans le cas de **AT1**), ceux obtenus en présence des agents de 1ère génération (**AT4** à **AT7**) ne le sont pas. Il semblerait donc que le noyau dihydro-pyrazolone des agents de 1ère génération ne soit pas porté par le polymère final. Les composés de 2ème génération, et plus particulièrement **AT1** semblent donc être de meilleurs agents de contrôle de la polymérisation du méthacrylate de méthyle.

1.2.5. Cas de l'acétate de vinyle

Dans le cas de l'acétate de vinyle, aucune polymérisation n'a été observée excepté en présence de **AT6** et de **AT7** où des traces de polymères ont pu être détectées.

L'acétate de vinyle est très instable lorsqu'il est dépourvu d'inhibiteur de polymérisation. Afin d'éviter la dégradation de ce monomère avant même qu'il ne soit mis en réaction, nous avions décidé de ne pas le purifier. Les piètres résultats obtenus ici peuvent être dû à l'effet de traces d'inhibiteur dans le milieu réactionnel.

A la vue de ce résultat, nous avons décidé de ne pas poursuivre l'étude de la polymérisation de l'acétate de vinyle en présence de nos agents.

1.3. Conclusion

Cette première série de polymérisations nous a permis de montrer que la rupture homolytique des agents permettait bien d'amorcer la polymérisation car les taux de conversion en monomère mesurés lors de l'ajout d'agents étaient toujours supérieurs à ceux obtenus au cours des polymérisations témoins et que la masse des polymères obtenus dans le premier cas était plus faible que dans le second.
De plus, nous avons remarqué que la plupart des polymères obtenus absorbait à une longueur d'onde de 315 nm. Cela signifie donc que les polymères synthétisés portent le noyau dihydro-pyrazolone comme nous l'espérions.
Nous sommes donc parvenus, au cours de cette première étude, à valider notre postulat de départ.

En outre, nous avons observé que la présence d'agents dans le milieu réactionnel avait un effet modérateur sur la taille des chaînes polymères obtenues. Nous allons à présent essayer de mieux définir le degré de contrôle de la polymérisation par nos agents au cours d'une deuxième série de tests. Nous limiterons cette fois-ci l'étude aux quatre couples agent/monomère qui nous ont semblé les plus prometteurs à l'issue de la première série de polymérisations. Il s'agit des couples :

- ✓ **AT4** / Styrène
- ✓ **AT6** / Styrène
- ✓ **AT1** / Acrylate de butyle
- ✓ **AT1** / Méthacrylate de méthyle

2. Evaluation du degré de contrôle des polymérisations à 110℃

L'objectif de cette deuxième série de tests de polymérisation est de déterminer le degré de contrôle de la polymérisation des quatre couples agent/monomère présentés précédemment.

L'étude a alors porté sur trois niveaux :

- ✓ Déterminer la façon dont évolue la masse du polymère en fonction des concentrations relatives en monomères et en agents.
- ✓ Suivre la cinétique des polymérisations.
- ✓ Mettre en évidence le caractère « vivant » ou « mort » d'un prépolymère.

Ces nouvelles polymérisations se sont déroulées dans les mêmes conditions que précédemment à savoir au reflux du toluène pendant 12h. De plus, nous avons de nouveau travaillé à l'aide du robot ChemSpeed couplé au même système d'analyse CES.

2.1. Evolution de la taille du polymère en fonction des concentrations relatives en monomères et en agents

Au cours de cette première étude, nous avons voulu voir si la quantité d'agent introduit dans le milieu réactionnel contrôlait la taille du polymère final.
Dans ce but, nous nous sommes placés à un extrait sec de 30% et nous avons joué sur les concentrations initiales en agent et en monomère afin d'obtenir des polymères ayant une masse molaire moyenne en nombre théorique de 3 kg/mol, 5 kg/mol, 10 kg/mol et 15 kg/mol. L'ensemble est chauffé 12h à 110°C.

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des informations collectées à l'issue de ces polymérisations :[120]

[120] Certaines cases de ce tableau sont restées vides lorsque les chromatogrammes CES ne permettaient pas de mesurer la grandeur en question avec suffisamment de précision.

Couple AT/M	conv (AT) (%)	conv (M) (%)	Mn attendue (kg/mol)	Mn théorique (kg/mol)	Mn expérimentale (kg/mol)	Ip
AT4 / St	58	55	3	1.0	4.4	1.5
	77	58	5	1.3	3.7	1.6
	75	44	10	1.8	5.6	1.8
	86	43	15	2.2	6.9	1.9
AT6 / St	42	51	3	1.1	6.1	1.6
	40	40	5	1.5	5.9	1.8
	43	47	10	3.1	7.6	1.8
	41	32	15	2.9	10.5	2.1
AT1 / BA	73	62	3	1.1	4.2	1.6
	43	60	5	2.3	5.4	1.7
	84	56	10	2.4	6.4	1.8
	80	44	15	2.7	7.9	1.8
AT1 / MMA	83	31	3	0.67	2.3	
	95	25	5	0.71	1.5	1.5
	88	15	10	0.81	1.6	1.6
	95	18	15	1.1	2.6	1.6

Tableau 4 : Polymérisation des 4 couples AT/monomère dans le toluène à 110℃ pendant 12h, ES= 30%

Le taux de conversion en agent (conv (AT)) a été calculé en comparant la hauteur des pics représentatifs des agents sur les chromatogrammes CES par détection UV des bruts réactionnels, à celle d'une solution étalon.[121]

Le taux de conversion en monomère (conv (M)) a été obtenu en mesurant la perte de masse d'un échantillon de brut réactionnel chauffé 2h dans une étuve à 110°C.

La masse « Mn théorique » correspond à la masse molaire moyenne en nombre théorique des polymères en prenant en compte les conversions partielles en monomère et en agent. Elle a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$Mn\_théorique = \frac{[M_0] \times conv(M) \times Mn(M)}{[AT_0] \times conv(AT)} + Mn(AT)$$

[121] Les solutions étalons de chacun des agents ont été réalisées en solubilisant dans un volume donné de THF une quantité connue de cet agent. Chaque solution étalon a par la suite été injectée un CES.

où Mn(M) et Mn(AT) représentent les masses molaires respectives du monomère et de l'agent.

2.1.1. Observations générales

Au cours de chacune des polymérisations, la conversion en agent s'est révélée incomplète avec des disparités en fonction des agents. Comme cela avait été prévu par les études modèles de dissociation effectuées au laboratoire, **AT1** est l'agent qui se dissocie le plus efficacement à 110°C. Il est cependant étonnant de remarquer qu'après 12h de chauffage à 110°C, il n'ait pas été totalement consommé. L'analyse sur plaque CCM des bruts réactionnels des polymérisations impliquant **AT1** témoigne, en fin de réaction, de l'absence de **AT1** mais de la présence de son isomère O.[122] Dès lors, les conversions incomplètes en **AT1** seraient dues à l'isomérisation partielle mais irréversible de cet agent (figure 5-9).

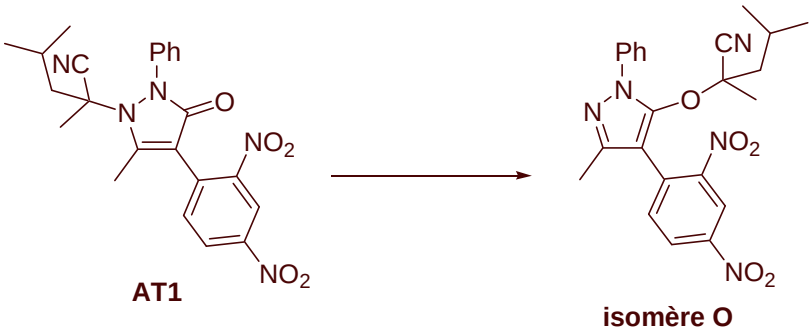


Figure 5- 9 : Isomérisation de AT1 en cours de polymérisation

AT6 semble être de tous les agents celui qui se fragmente le plus difficilement puisqu'il ne dépasse pas des taux de conversion de 40%. Enfin, la conversion est d'environ 70% pour **AT4**.

Les réactions mises en œuvre ont permis de synthétiser des polymères en quantité appréciable puisque la conversion en monomères dans le cas du styrène et de l'acrylate de butyle est de l'ordre de 50%. Il n'est cependant que de 20% dans le cas du méthacrylate de méthyle où seuls des oligomères ont été obtenus.

[122] Les isomères N et O ne sont pas distinguables l'un de l'autre par CES.

L'indice de polymolécularité de ces polymérisations est assez élevé : il est compris entre 1.5 et 2.0 et nous remarquons que, dans la plupart des cas, sa valeur augmente avec la masse du polymère obtenu.

2.1.2. Comparaison masse calculée/masse mesurée

Le tableau précédent nous permet de tracer le graphe de Mn calculée en fonction de Mn mesurée (figure 5-10).

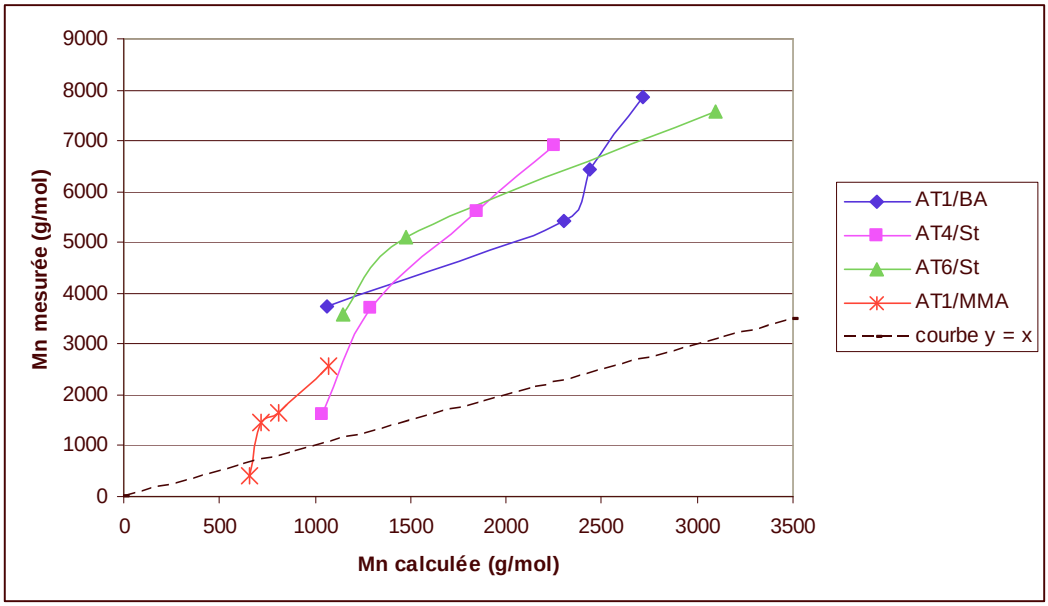


Figure 5- 10 : Comparaison Mn calculée et mesurée pour les polymérisations réalisées dans le toluène à 110°C pendant 12h, ES= 30%

La masse molaire des polymères obtenus varie de façon cohérente avec les quantités relatives d'agent et de monomère introduites dans le milieu réactionnel. Nous pouvons donc en conclure qu'*il est possible de moduler la taille des polymères synthétisés en modifiant la quantité d'agent introduit dans le milieu réactionnel.*

Nous remarquons cependant que toutes les courbes se situent au dessus de la courbe idéale pour laquelle Mn_mesurée = Mn_calculée. Cela signifie que tous les radicaux A$^{\cdot}$ provenant de la dissociation des agents n'ont pas servi à amorcer des chaînes propageantes.

Il faut également signaler qu'il n'a pas toujours été facile de mesurer le taux de conversion en agent à l'issue des polymérisations. Dès lors, les masses Mn_calculées sont entachées d'imprécisions.

2.2. Etudes cinétiques

Les études cinétiques ont été menées sur les couples **AT6**/St, **AT1**/BA et **AT1**/MMA dans le toluène avec un extrait sec de 30%. Nous avons cherché à synthétiser des polymères possédant une masse molaire moyenne en nombre de 3 kg/mol.

Ces réactions ont été réalisées à 110°C, sur une durée de 12h. Des prélèvements du milieu réactionnel ont été effectués après 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 240, 480 et 720 minutes de réaction. Ces prélèvements ont été immédiatement mélangés à une solution de THF contenant de l'hydroquinone afin de stopper nettes les polymérisations en cours. Ils ont ensuite été injectés en CES avec détection UV (à 315 nm) et RI.

2.2.1. Polymérisation du styrène en présence de **AT6**

✓ Loi reliant conversion et temps de réaction

La figure 5-11 présente l'évolution de la conversion en styrène et en **AT6** en fonction du temps au cours de cette polymérisation.

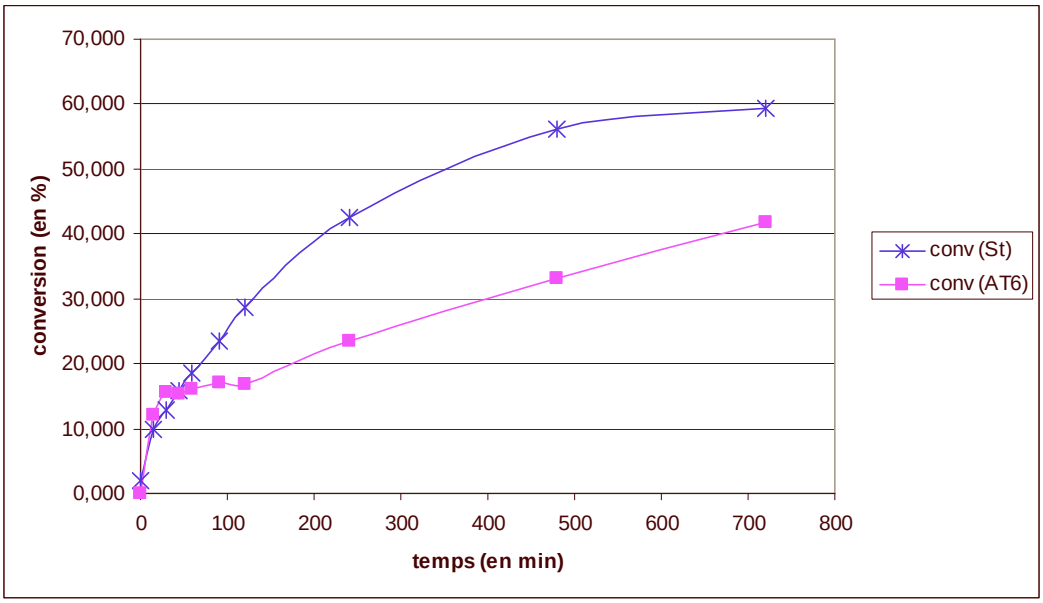


Figure 5- 11 : Evolution des conversions en styrène et en AT6 en fonction du temps au cours de la polymérisation du styrène, dans le toluène (ES= 30%) à 110°C, pendant 12h

Pour chaque prélèvement, le taux de conversion en agent a été calculé en comparant la hauteur du pic de l'agent sur les chromatogrammes CES en détection UV à celle d'une solution étalon.
A l'issue de la polymérisation, le brut réactionnel est placé 2h dans une étuve à 110°C. La perte de masse alors mesurée, nous renseigne sur le taux de conversion final en monomère (conv(St) à t = 720min).
Les taux de conversion intermédiaires en monomère (conv(St) à t < 720 min) ont été déterminés en comparant l'aire du massif polymère sur le chromatogramme CES en détection RI des prélèvements réalisés à l'instant t à celle du prélèvement réalisé à t = 720 min.

Nous observons, figure 5-11, la consommation progressive du monomère styrène et de l'agent **AT6** au cours de la polymérisation. Le taux de conversion passe de 0 à 60% dans le cas du styrène et de 0 à 40% dans celui de **AT6**.
De plus, nous remarquons tout au long de la polymérisation une conversion plus rapide en monomère qu'en agent : les chaînes polymères consomment donc les monomères plus vite qu'elles ne sont générées ($k_p > k_i$ où k_p est la constante de vitesse de propagation et k_i la constante de vitesse d'amorçage). Ce phénomène est incompatible avec un processus contrôlé de polymérisation.

- ✓ <u>Loi reliant masse et conversion</u>

La figure 5-12 présente l'évolution de la masse molaire moyenne en nombre du polymère en fonction de la conversion en styrène.

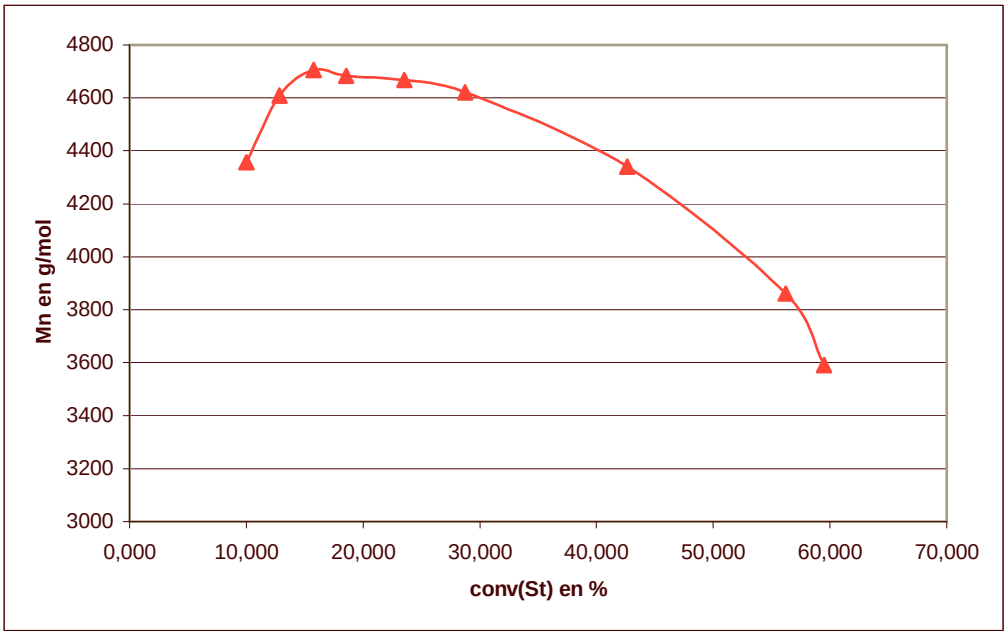


Figure 5- 12 : Evolution de Mn en fonction du taux de conversion en styrène au cours de la polymérisation du St en présence de AT6 dans le toluène (ES= 30%) à 110℃, pendant 12h

Contrairement au cas d'une PRC, la masse molaire moyenne du polymère obtenue diminue au cours de la polymérisation. Un tel phénomène se visualise mieux avec la superposition des chromatogrammes CES (détection RI) obtenus pour chaque prélèvement (figure 5-13).

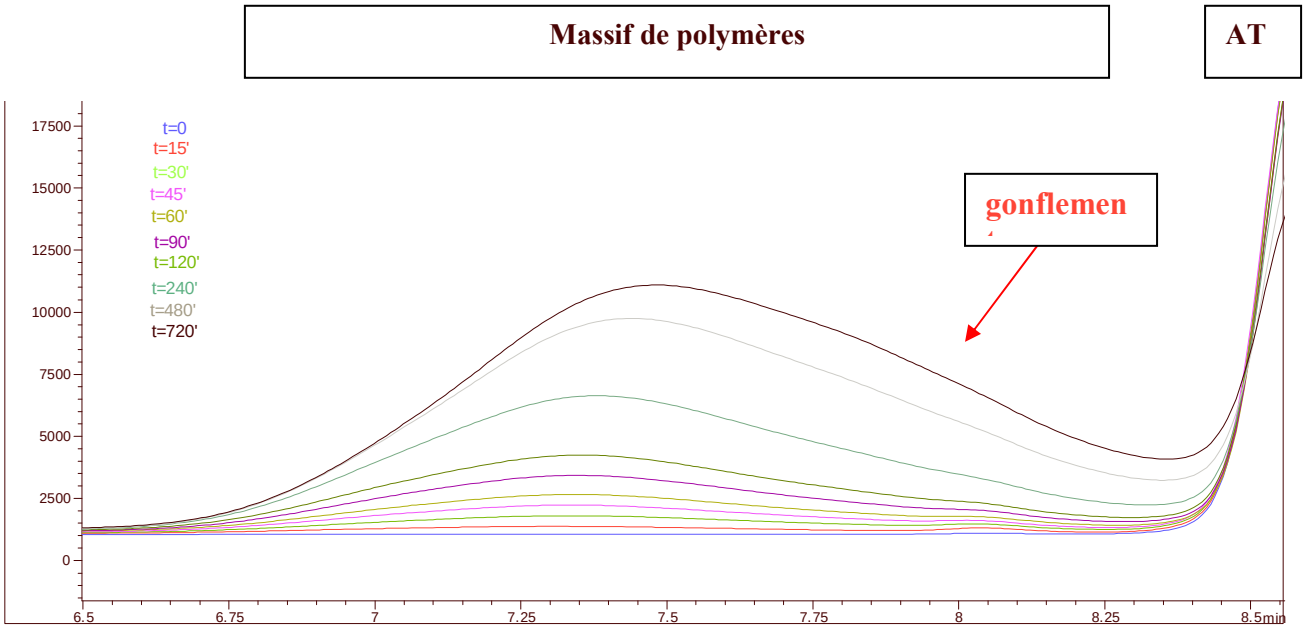


Figure 5- 13 : Superposition des chromatogrammes CES, détection RI, obtenus pour chaque prélèvement dans le cas de la polymérisation du styrène en présence de AT6, dans le toluène (ES= 30%)à 110℃ pendant 12h

Le « gonflement » progressif du massif de polymères en composés élués autour de tr = 8 min rend compte de l'enrichissement du milieu réactionnel en polymères de faibles masses, au cours du temps. Ceci explique que nous observions une diminution de la masse molaire moyenne du polymère.

L'apparition de polymères de faibles masses molaires provient de l'amorçage continu de chaînes polymères tout le long de la polymérisation.

2.2.2. Polymérisation de l'acrylate de butyle en présence de **AT1**

✓ Loi reliant conversion et temps de réaction

La figure 5-14 présente l'évolution de la conversion en acrylate de butyle et en **AT1** en fonction du temps.

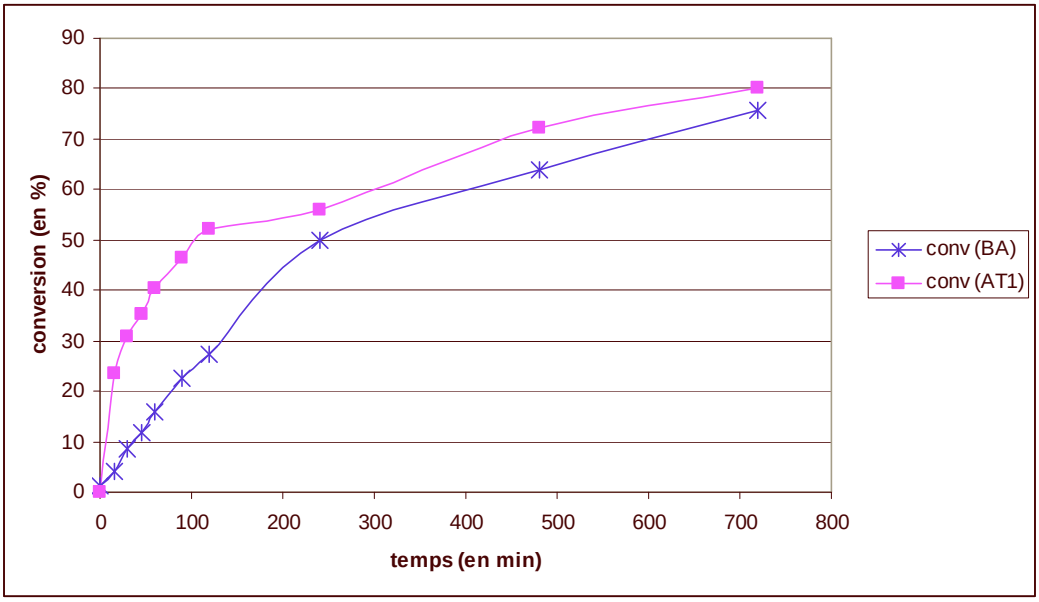


Figure 5- 14: Evolution des conversions en acrylate de butyle et en AT1 en fonction du temps au cours de la polymérisation du BA dans le toluène (ES= 30%), à 110°C, pendant 12h

Nous observons, figure 5-14, la consommation progressive du monomère acrylate de butyle et de l'agent **AT1** au cours de la polymérisation. Le taux de conversion passe de 0 à 75% dans le cas de l'acrylate et de 0 à 80% dans celui de **AT1**.

La consommation partielle et continue de l'agent tout au long de la polymérisation nous indique que l'amorçage de la polymérisation de l'acrylate de butyle par **AT1** n'est vraisemblablement pas efficace. Il est cependant difficile d'évaluer ce niveau d'efficacité car,

de la même façon que décrit au paragraphe 2.1, nous avons observé en fin de polymérisation la présence unique de l'isomère O de **AT1**. Cela signifie que l'agent a été complètement consommé mais qu'une partie seulement a servi à amorcer la polymérisation.

Toutefois, il est à remarquer que, contrairement au cas de la polymérisation du styrène en présence de **AT6**, la conversion en agent est plus rapide que celle en monomère. Cette polymérisation s'effectue donc dans des conditions plus favorables que la précédente.

- ✓ <u>Loi reliant masse et conversion</u>

La figure 5-15 présente l'évolution de la masse molaire moyenne au pic du polymère en fonction de la conversion en acrylate de butyle.

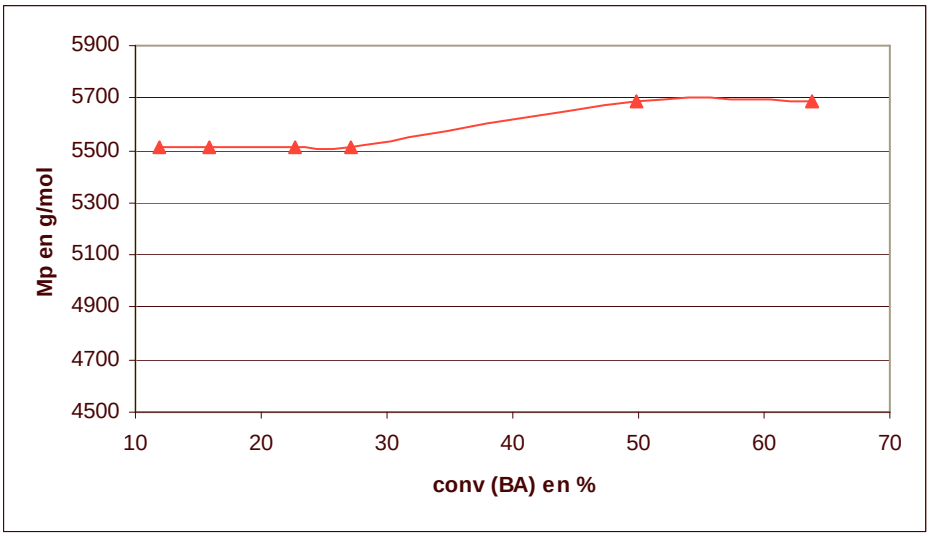


Figure 5- 15 : Evolution de Mp en fonction du taux de conversion en acrylate de butyle au cours de la polymérisation du BA en présence de AT1 dans le toluène (ES= 30%) à 110°C, pendant 12h

Là encore, la masse moyenne du polymère ne varie pas linéairement avec le taux de conversion en monomère, reflétant le mauvais contrôle de la polymérisation. La masse molaire moyenne au pic du polymère ne semble quasiment pas évoluer au cours de la réaction.

Cependant « la diminution » de la masse molaire moyenne des polymères au cours du temps n'est pas mise en évidence cette fois-ci. On peut donc en conclure que l'étape d'amorçage a été plus efficace que dans le cas de la polymérisation du styrène en présence de **AT6**. L'étude

des chromatogrammes relatifs à cette cinétique de polymérisation montre tout de même un léger enrichissement en polymères de petites masses avec le temps.

2.2.3. Polymérisation du méthacrylate de méthyle en présence de **AT1**

✓ Loi reliant conversion et temps de réaction

La figure 5-16 présente l'évolution de la conversion en méthacrylate de méthyle et en **AT1** en fonction du temps.

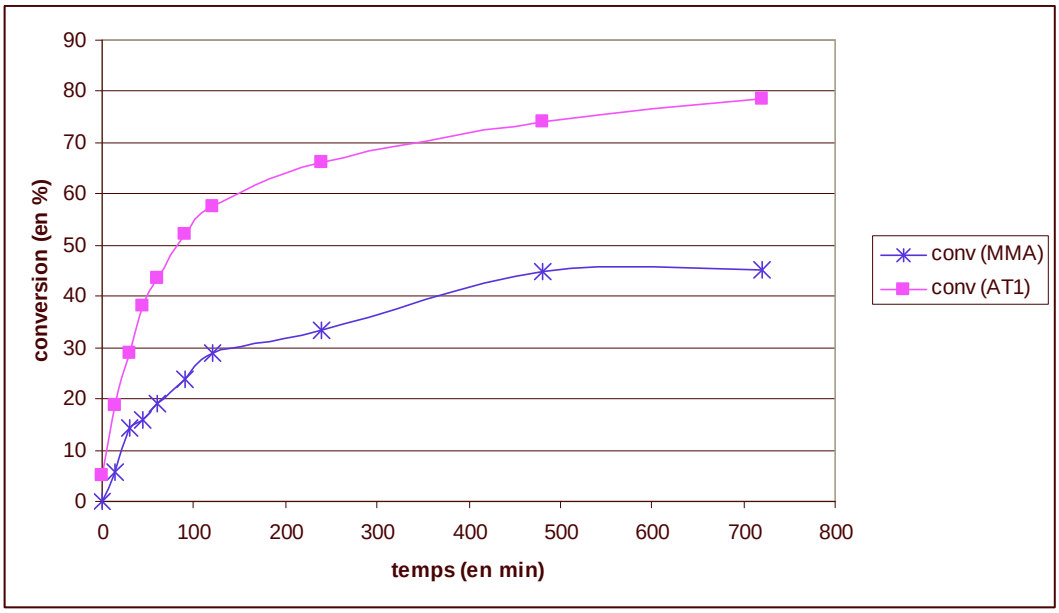


Figure 5- 16 : Evolution des conversions en méthacrylate de méthyle et en AT1 en fonction du temps au cours de la polymérisation du MMA dans le toluène (ES= 30%), à 110°C, pendant 12h

Nous observons, figure 5-16, la consommation progressive du monomère méthacrylate de méthyle et de l'agent **AT1** au cours de la polymérisation. Le taux de conversion passe de 0 à 45% dans le cas du méthacrylate et de 0 à 80% dans celui de **AT1**.

La consommation partielle et continue de l'agent tout au long de la polymérisation nous indique que l'amorçage de la polymérisation du méthacrylacrylate de méthyle par **AT1** n'est vraisemblablement pas efficace. Il est cependant difficile d'évaluer ce niveau d'efficacité car, comme décrit précédemment, nous avons observé en fin de polymérisation la présence unique de l'isomère O de **AT1**. Cela signifie que l'agent a été complètement consommé mais qu'une partie seulement a servi à amorcer la polymérisation.

Toutefois, il est à remarquer que, cette fois encore, la conversion en agent est plus rapide que celle en monomère.

✓ Loi reliant masse et conversion

La figure 5-17 présente l'évolution de la masse molaire moyenne au pic du polymère en fonction de la conversion en méthacrylate de méthyle.

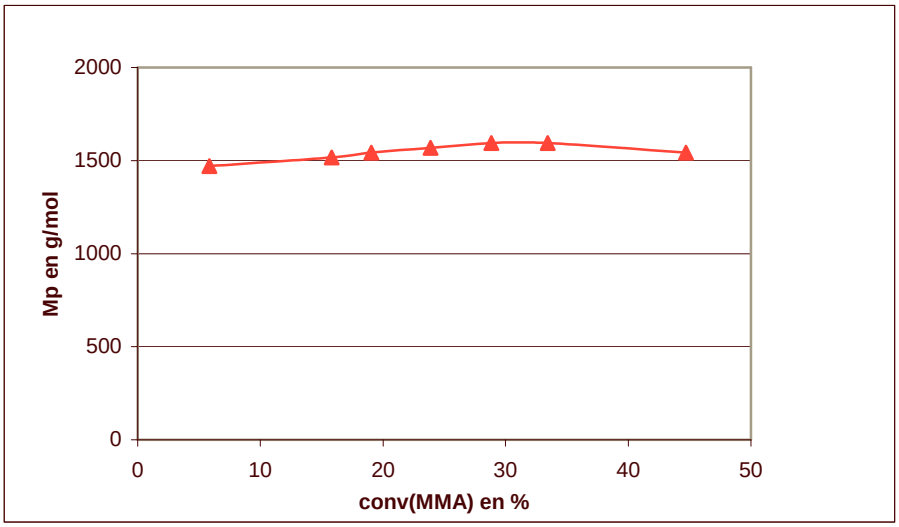


Figure 5- 17 : Evolution de Mp en fonction du taux de conversion en méthacrylate de méthyle au cours de la polymérisation du MMA en présence de AT1, dans le toluène (ES= 30%), à 110℃, pendant 12h

Cette fois encore, la masse molaire moyenne au pic du polymère ne semble quasiment pas évoluer au cours de la réaction.

2.2.4. Conclusion

Dans aucune des études cinétiques réalisées nous n'avons pu mettre en évidence un contrôle de la polymérisation. Cela est dû en partie au manque d'efficacité de l'étape d'amorçage de la polymérisation à 110°C. En effet, il semblerait qu'à cette température, les agents ne se fragmentent pas suffisamment vite, ce qui conduit à l'enrichissement du milieu réactionnel en polymères de faibles masses au cours du temps. Dès lors, si nous voulons mettre en évidence un éventuel contrôle de la polymérisation par ces agents, il est indispensable de réaliser de nouveau cette étude mais à plus haute température.

De plus, nous avons remarqué qu'une fraction de **AT1** était consommée irréversiblement par isomérisation. Cela pose problème car il est alors difficile de prédire la quantité de chaînes polymères amorcée au cours de ce processus. Il devrait être possible de limiter ce phénomène d'isomérisation en travaillant en milieu plus concentré en monomère.

2.3. Réaction d'extension de chaîne

Pour achever cette étude à 110°C, nous avons tenté de remettre en réaction un prépolymère afin de mettre en évidence un éventuel caractère vivant de la polymérisation.
Pour cela, nous avons reprécipité dans le méthanol les polystyrènes synthétisés en présence de **AT4** et de **AT6** lors de la 1ère série de polymérisation. Nous les appellerons par la suite respectivement PSt-AT4 et PSt-AT6. Cette étape de reprécipitation a permis d'éliminer des polystyrènes toute trace d'agents **AT4** et **AT6** résiduels.
Nous aurions aimé pouvoir également remettre en réaction un polyméthacrylate parce que, d'après les résultats obtenus par Yamada,[123] l'addition du noyau dihydro-pyrazolone sur ce monomère avait des chances d'être réversible du fait du fort encombrement stérique généré par les chaînes méthacrylates. Cependant, il a été impossible de purifier les oligomères méthacryliques obtenus précédemment.

Les polymérisations du styrène ont donc été effectuées dans le toluène avec un extrait sec de seulement 10%,[124] pendant 12h et à 110°C. Nous avons décidé de faire croître ces « macroamorceurs » dans du styrène et nous envisagions d'augmenter la masse de ces polymères de 3000g/mol.

La figure 5-18 représente la superposition des chromatogrammes CES (détection UV) enregistrés avant et après la remise en réaction des « macroamorceurs ».

[123] Yamada, B.; Nobukane, Y.; Miura, Y. *Polym. Bull.*, **1998**, *41*, 539-544; Yamada, B.; Tanaka, H.; Konishi, K.; Otsu, T. *Pure Appl. Chem.*, A31, **1994**, *3*, 351-366. Se référer également à la partie 2.1 du chapitre 4.
[124] L'utilisation d'un extrait sec aussi faible nous a été dictée par les faibles quantités de prépolymères purifiées ainsi que par l'utilisation du robot ChemSpeed.

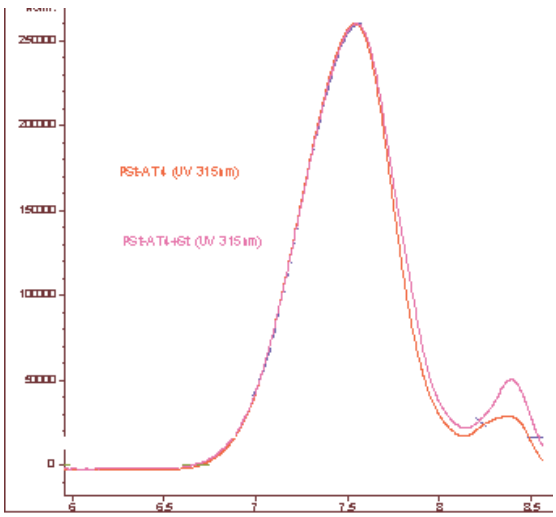
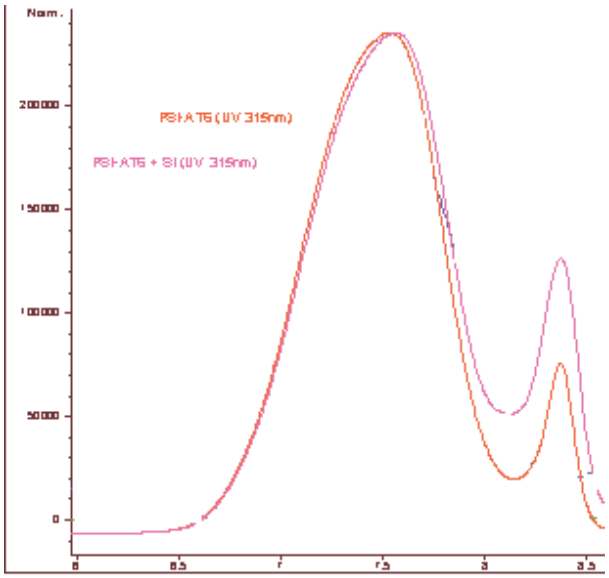
Polymérisation de PSt-AT4 dans du styrène	Polymérisation de PSt-AT6 dans du styrène
	

Figure 5- 18 : Remise en réaction des macroamorceurs PSt-AT4 et PSt-AT6 dans le styrène et le toluène à 110℃ pendant 12h, ES= 10%

Ces expériences se sont révélées être des échecs car aucune modification des polymères initiaux n'a été observée, que ce soit par détection UV ou RI.

Les polystyrènes porteurs des extrémités **AT4** et **AT6** n'ont donc pas repris leur croissance à 110°C. La polymérisation ne semble donc pas être vivante.

Il faut toutefois remarquer que les conditions expérimentales mises en œuvre, notamment l'extrait sec, ne sont pas idéales au démarrage d'une polymérisation.

2.4. Conclusion

Au cours de cette étude, nous avons montré qu'il était possible de moduler la taille des polymères obtenus en jouant sur les concentrations relatives en agent et en monomère introduits dans le milieu réactionnel. Cependant, il n'a pas été possible de mettre en évidence un niveau de contrôle plus élevé de la polymérisation que ce soit au cours de l'étude des cinétiques de polymérisation ou au cours des essais de « surpolymérisation » d'un prépolymère.

L'ensemble de ces études nous a cependant permis de déterminer deux conditions qui permettraient d'améliorer le contrôle de la polymérisation.
L'utilisation du système automatisé nous a permis d'effectuer rapidement un grand nombre de mesures mais il nous a contraint à travailler en système dilué. Nous envisageons donc, dans la suite de notre étude, de revenir à des méthodes expérimentales classiques qui nous permettront d'effectuer les polymérisations en masse. Ceci aura comme conséquence majeure de favoriser la rencontre des chaînes en croissance avec les terminaisons dihydro-pyrazolones et donc d'augmenter l'effet de contrôle (si contrôle il y a) des agents sur les polymères. De plus, dans le cas de **AT1**, les risques d'isomérisation de l'agent devraient être limités du fait de la grande concentration du milieu réactionnel en monomère.

Les études cinétiques des polymérisations ont mis en évidence le manque d'efficacité de l'amorçage des polymérisations à 110°C qui conduisait à l'enrichissement du milieu réactionnel en polymères de faibles masses au cours du temps. C'est pourquoi nous avons décidé de réaliser à nouveau ces études cinétiques mais cette fois à 130°C. Travailler à plus haute température présente plusieurs avantages. D'une part, cela va permettre la dissociation rapide des agents et donc l'amorçage de toutes les chaînes polymères en même temps. De plus, cela pourrait rendre plus facile la fragmentation de la liaison polymère-terminaison et permettre à la polymérisation de devenir vivante. Cependant, nous sommes conscients que la polymérisation thermique qui ne nous avait pas posé problème à 110°C, risque de compliquer l'étude des polymérisations à 130°C.

3. Evaluation du degré de contrôle des polymérisations à 130°C

L'objectif de cette troisième série de tests de polymérisation est de déterminer le degré de contrôle de la polymérisation des agents **AT1**, **AT4** et **AT6** à 130°C. Nous nous sommes, cette fois-ci, limités à l'étude de deux monomères.
Tout d'abord, nous avons décidé de poursuivre l'étude sur le styrène parce que, de tous les monomères que nous avons étudiés, il possède la plus faible constante de propagation.[125] Dès lors le contrôle de la polymérisation devrait être plus facile à mettre en évidence sur ce monomère.

[125] G. Odian *Principe of polymerization*, 4th Edition, Wiley-Intersciences, **1994**.

Nous avons également voulu continuer l'étude du comportement de nos agents face aux monomères de la famille des méthacrylates parce que, comme nous l'avons vu au chapitre 4, nos agents ont été conçus dans le but de permettre le contrôle de ce type de monomères. Notre choix s'est porté sur l'utilisation du méthacrylate de *tert*-butyle (*t*BuMA) parce que sa température d'ébullition permettait d'effectuer les essais de polymérisation sur ce monomère en masse à 130°C.

L'étude a alors portée sur deux niveaux :

- ✓ Suivre les cinétiques de cinq polymérisations: **AT1**/*t*BuMA, **AT4**/*t*BuMA, **AT1**/St, **AT4**/St et **AT6**/St.
- ✓ Mettre en évidence le caractère « vivant » ou « mort » d'un prépolymère.

Au cours de cette étude, nous avons utilisé un appareil CES commercialisé par Agilent sous le nom agilent 1100 series, équipé de trois colonnes PL gel 10µ, mixed B, montées en séries. Le solvant utilisé est du THF et l'élution des solutés est détectée par indice de réfraction et par UV à 315 nm.

3.1. Etudes cinétiques de la polymérisation du méthacrylate de tert-butyle

Ces études ont été menées sur la polymérisation des couples **AT1**/*t*BuMA et **AT4**/*t*BuMA en masse à 130°C pendant 24h. Nous avons travaillé avec des quantités de monomères permettant d'obtenir, au final, des polymères de masse relativement élevée (Mn = 10 kg/mol) afin de mettre facilement en évidence la croissance du polymère avec le temps.
Dans la pratique, chaque type de polymérisation a été effectué dans une dizaine de tubes placés dans les mêmes conditions réactionnelles. Le contenu d'un tube est prélevé régulièrement en cours de la polymérisation. Cet échantillon est immédiatement mis en présence d'hydroquinone afin de stopper toutes les chaînes en croissance. Les analyses effectuées sur chacun de ces échantillons permettent alors de suivre la cinétique de la polymérisation en question.

3.1.1. Résultats concernant l'étape d'amorçage

Lors de l'étude à 110°C, nous avions mis en évidence le manque d'efficacité de l'amorçage des chaînes par nos agents qui rendait tout contrôle des polymères impossible. Cela avait motivé notre choix de travailler à plus haute température. Dès lors, notre 1er objectif était de vérifier si, à 130°C, dans le méthacrylate de *tert*-butyle, les agents **AT1** et **AT4** se dissociaient efficacement.

Une étude préliminaire effectuée au laboratoire en chauffant **AT1** à 130°C dans le *tert*-butyle benzene a montré la disparition en 5 min des ¾ de **AT1** par réaction d'isomérisation. Ce résultat nous permettait d'être très optimiste quant à l'efficacité de l'amorçage des chaînes polymères par **AT1** à 130°C.

L'étude des chromatogrammes CES obtenus au cours de la polymérisation du méthacrylate de *tert*-butyle en présence de **AT1** et de **AT4** permet de tracer le graphe suivant (figure 5-19) qui représente l'évolution de la conversion en agent en fonction de la conversion en monomère.

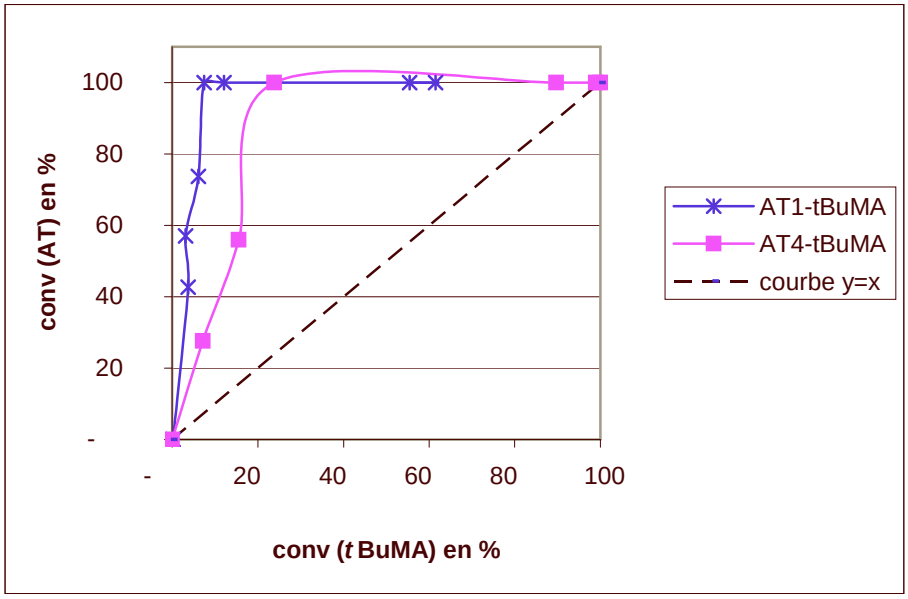


Figure 5- 19 : Evolution de la conversion en AT en fonction de la conversion en méthacrylate de *tert*-butyle pour des polymérisations effectuées en masse, à 130°C et sur une durée totale de 24h

Pour chaque prélèvement, le taux de conversion en agent a été calculé en comparant la hauteur du pic de l'agent sur le chromatogramme CES en détection UV à celle d'une solution étalon et le taux de conversion en monomère a été obtenu en mesurant la perte de masse de l'échantillon après avoir passé 2h dans une étuve à 110°C.

Nous observons dans chacun des cas la conversion totale de l'agent pour des conversions faibles en monomère. Cela témoigne d'une dissociation efficace des agents en début de polymérisation et donc d'un amorçage rapide de la polymérisation.

Dans le cas particulier de **AT1**, la disparition totale du pic caractéristique de cet agent sur le chromatogramme CES témoigne d'une part de la dissociation complète de **AT1** mais également de l'absence de réaction d'isomérisation (car l'isomère O de **AT1** est élué au même temps de rétention que **AT1**). L'intégralité de l'agent **AT1** dissocié a donc servi à amorcer la polymérisation. Comme nous l'avions prévu, le fait de travailler en masse accélère considérablement le piégeage par un monomère du radical A˙ provenant de la dissociation de **AT1**. Ce radical n'a alors plus le temps de se recombiner avec le noyau dihydro-pyrazolone pour donner son isomère O.

Si nous considérons à présent l'évolution de la concentration en agent en fonction du temps (figure 5-20) pour ces deux polymérisations, nous remarquons que ces courbes suivent une loi de décroissance exponentielle du type : $[AT] = A \times e^{-k_d^{app}\ t}$.

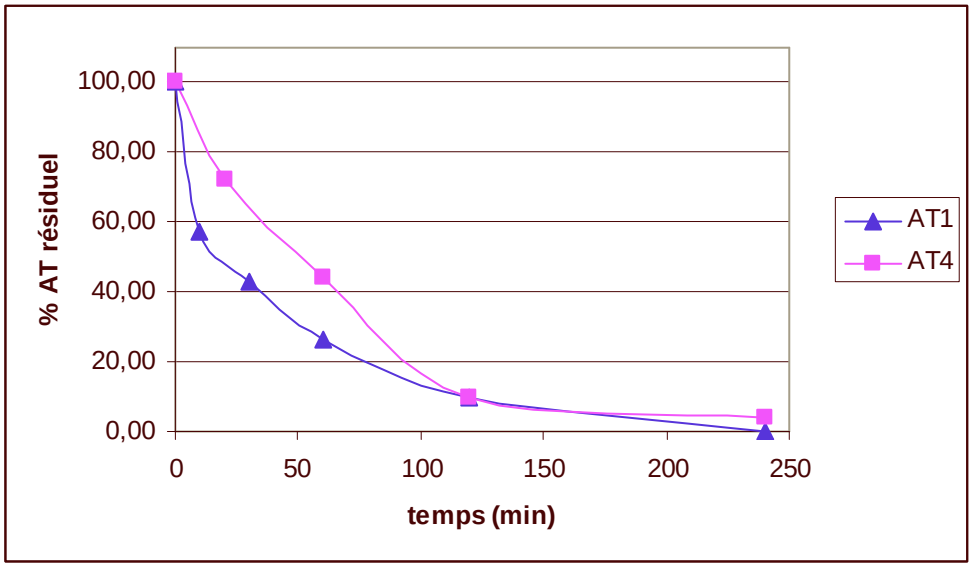


Figure 5- 20 : Evolution de la quantité d'agent résiduel au cours des polymérisations du méthacrylate de *tert*-butyle en masse, à 130℃, en présence respectivement de AT1 e t de AT4

Simuler la décroissance de ces courbes, nous donne accès à la constante k_d^{app} : constante de vitesse de dissociation <u>apparente</u> des agents dans le méthacrylate de *tert*-butyle. Il ne s'agit

pas à proprement parlé de la constante de vitesse de dissociation des agents mais cette donnée nous renseigne sur la durée de vie des agents dans les conditions opératoires mises en œuvre.

La constante de vitesse de dissociation apparente de **AT1** a alors été évaluée à $k_d^{app}{}_{AT1}$(*t*BuMA) = 3,0 10^{-4} s^{-1} (soit $t_{1/2}^{app}$= 40 min).[126] Dans le cas de **AT4**, on trouve $k_d^{app}{}_{AT4}$(*t*BuMA) = 2,3 10^{-4} s^{-1}(soit $t_{1/2}^{app}$ = 50 min).

3.1.2. Evolution de la masse molaire moyenne du polymère

La figure 5-21 présente l'évolution des masses molaires moyennes en nombre théorique et expérimentale des polymères en fonction de la conversion en méthacrylate de *tert*-butyle dans le cas de **AT1**. La figure 5-22 présente ces mêmes courbes dans le cas de **AT4**.

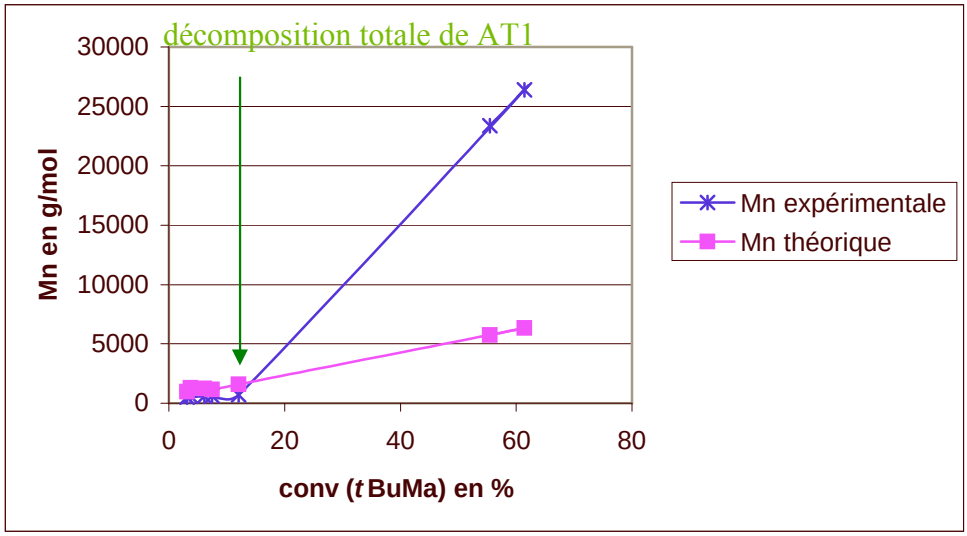


Figure 5- 21 : Evolution de Mn en fonction de la conversion en méthacrylate de *tert*-butyle dans le cas de la polymérisation de tBuMA, en masse, en présence AT1 et à 130°C sur une durée totale de 24h

[126] La valeur du temps de demi-vie apparent est calculée suivant la formule : $t_{½}^{app} = \frac{\ln 2}{k_d^{app}}$

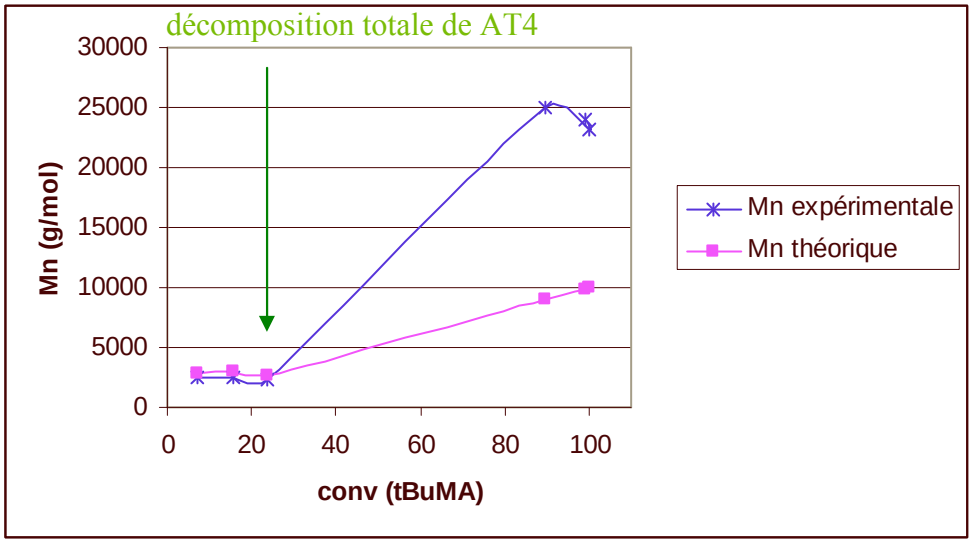


Figure 5- 22 : Evolution de Mn en fonction de la conversion en méthacrylate de *tert*-butyle dans le cas de la polymérisation de tBuMA, en masse, en présence AT4 et à 130°C sur une durée totale de 24h

La masse « Mn théorique » a été calculée à partir de la formule :[127]

$$Mn\_théorique = \frac{[M_0]\times conv(M)\times Mn(M)}{[AT_0]\times conv(AT)} + Mn(AT)$$

Elle correspond à la masse que devrait avoir le polymère si toutes les chaînes n'étaient créées que par la dissociation de l'agent et qu'elles portaient toutes la terminaison dihydro-pyrazolone.

Nous observons une bonne adéquation des courbes expérimentales et théoriques tout au long de la décomposition de l'agent. Les composés obtenus sont alors de taille faible (environ 2.5 kg/mol dans le cas de **AT4**) voire très faible (environ 0.6 kg/mol dans le cas de **AT1**) et à peu près constante. Une fois que la dissociation de l'agent est achevée, les courbes divergent totalement. La masse des polymères alors obtenus devient bien supérieure à celle attendue. Ce phénomène est typique du comportement de chaînes polymères générées par effet thermique.

La différence de comportement des chaînes polymères avant et après la décomposition de l'agent est particulièrement visible à partir de la superposition des chromatogrammes CES (détection RI) obtenus au cours de la polymérisation du méthacrylate de *tert*-butyle en présence de **AT4** (figure 5-23).

[127] Mn(M) et Mn(AT) représentent les masses molaires respectives du monomère et de l'agent.

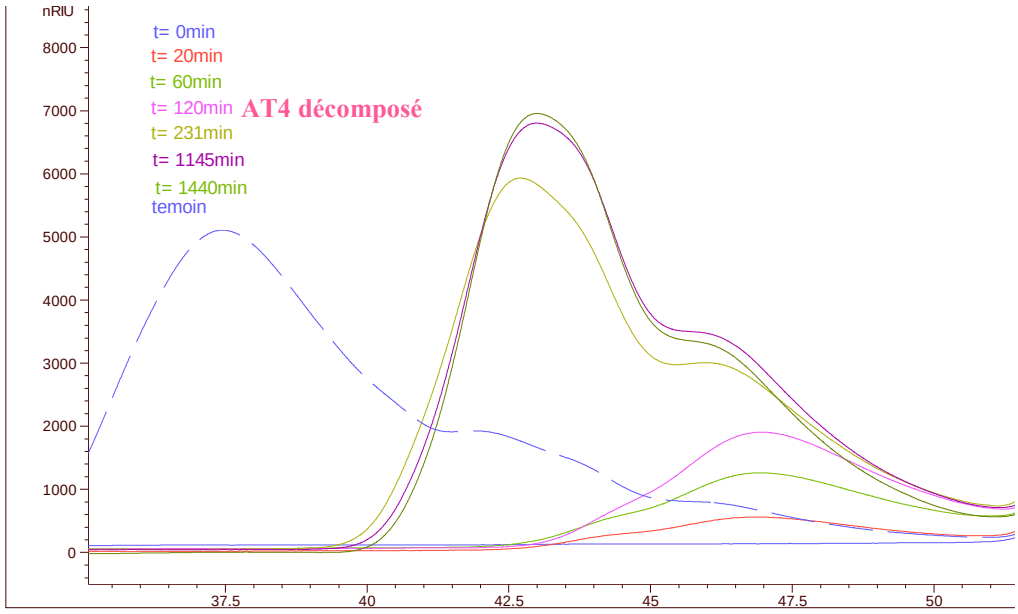


Figure 5- 23 : superposition des chromatogrammes CES (détection IR) obtenus lors de la polymérisation du méthacrylate de *tert*-butyle, en masse, en présence de AT4 et à 130°C

Nous observons, à des temps inférieurs à 120 min (temps de vie de **AT4**), la formation de polymères de tailles modérées. Au delà de cette période, nous observons la formation d'un massif polydisperse de polymères dont la forme ressemble à celle des polymères obtenus au cours de l'expérience témoin.[128]

Aux vues de ces résultats, il semblerait donc que la présence du contre-radical dihydro-pyrazolone provenant de la dissociation des agents étudiés ait pour effet de limiter la masse des polymères obtenus. Dès que l'ensemble de ces contre-radicaux a été consommé la polymérisation est uniquement dictée par les effets thermiques.

Ces résultats nous mènent à penser qu'il y a bien terminaison des chaînes en croissance par le noyau dihydro-pyrazolone de l'agent. Cependant celle-ci est irréversible puisque le contrôle de la masse des polymères cesse une fois la totalité de l'agent consommé.

Toutefois on peut également envisager que cette terminaison soit réversible mais que la génération par voie thermique d'un grand nombre de chaînes propageantes rende la quantité de contre-radicaux présents dans le milieu insuffisante pour contrôler l'ensemble de ces chaînes. Dès lors, l'effet du contrôle d'un nombre limité de chaînes par le contre-radical serait masqué par l'absence de contrôle des chaînes générées par amorçage thermique.

[128] L'expérience témoin consiste à chauffer du méthacrylate de *tert*-butyle à 130°C pendant 24h. Elle rend compte de l'effet de la polymérisation thermique.

3.2. Etudes cinétiques de la polymérisation du styrène

Ces études ont été menées sur la polymérisation des couples **AT1**/St, **AT4**/St et **AT6**/St en masse à 130°C pendant 24h. Nous avons travaillé avec des quantités de monomères permettant d'obtenir, au final, des polymères de masse relativement élevée (Mn = 10 kg/mol) afin de pouvoir mettre facilement en évidence la croissance du polymère avec le temps.
De la même façon que dans le cas des polymérisations du méthacrylate de *tert*-butyle, chaque polymérisation a été effectuée dans une dizaine de tubes placés dans les mêmes conditions réactionnelles. Le contenu d'un tube est prélevé régulièrement au cours de la polymérisation. Cet échantillon est immédiatement mis en présence d'hydroquinone afin de stopper toutes les chaînes en croissance. Les analyses effectuées sur chacun de ces échantillons permettent alors de suivre la cinétique de la polymérisation en question.

3.2.1. Résultats concernant l'étape d'amorçage

Nous avons cherché dans un premier temps à déterminer si les problèmes que posaient l'étape d'amorçage des polymérisations à 110°C étaient résolus à 130°C dans le styrène.
L'étude des chromatogrammes CES obtenus au cours de la polymérisation du styrène en présence de **AT1**, **AT4** et **AT6** permet de tracer le graphe suivant (figure 5-24).

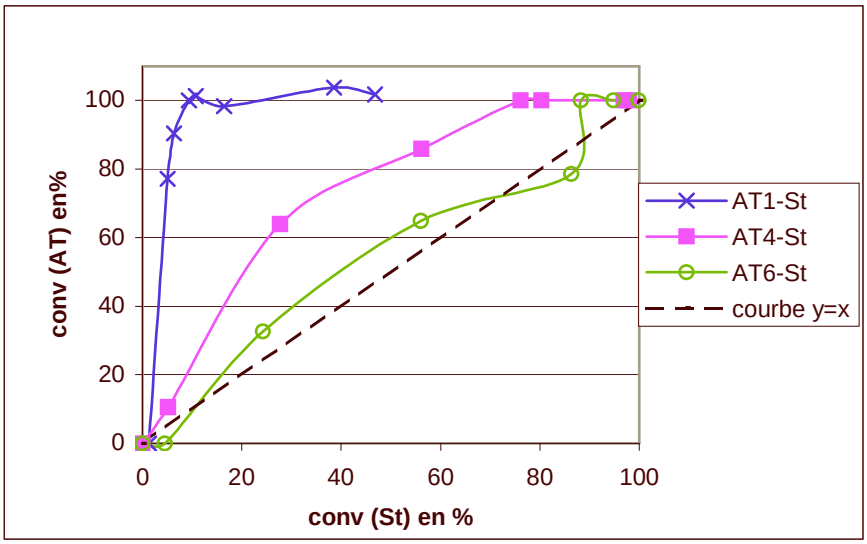


Figure 5- 24: Evolution de la conversion en AT en fonction de la conversion en styrène au cours de la polymérisation du St en masse, à 130°C et sur une durée totale de 24h

Cette fois encore, le taux de conversion en agent a été calculé en comparant la hauteur du pic de l'agent sur les chromatogrammes CES en détection UV à celle d'une solution étalon.
Le taux de conversion en monomère a été obtenu en mesurant la perte de masse de l'échantillon après avoir passé 2h dans une étuve à 110°C.

Ce graphique met en évidence des différences de comportements entre les agents. **AT1** se dissocie complètement pour de faibles conversions en monomères ce qui témoigne d'un amorçage rapide des chaînes polymères. **AT4** et **AT6** se dissocient eux-aussi totalement au cours de la polymérisation mais leur conversion n'est totale qu'une fois que 70% (cas de **AT4**) et 90% (cas de **AT6**) du monomère ait été consommé. Ce renseignement nous permet d'émettre des doutes quant à la capacité de contrôle de la polymérisation du styrène par ces composés.

Il est également intéressant de remarquer que, comme lors de la polymérisation du méthacrylate de *tert*-butyle, aucune formation de l'isomère O de **AT1** n'a été mise en évidence.

Si nous considérons à présent l'évolution de la concentration en agent en fonction du temps (figure 5-25) pour ces trois polymérisations, nous remarquons que ces courbes suivent une loi de décroissance exponentielle.

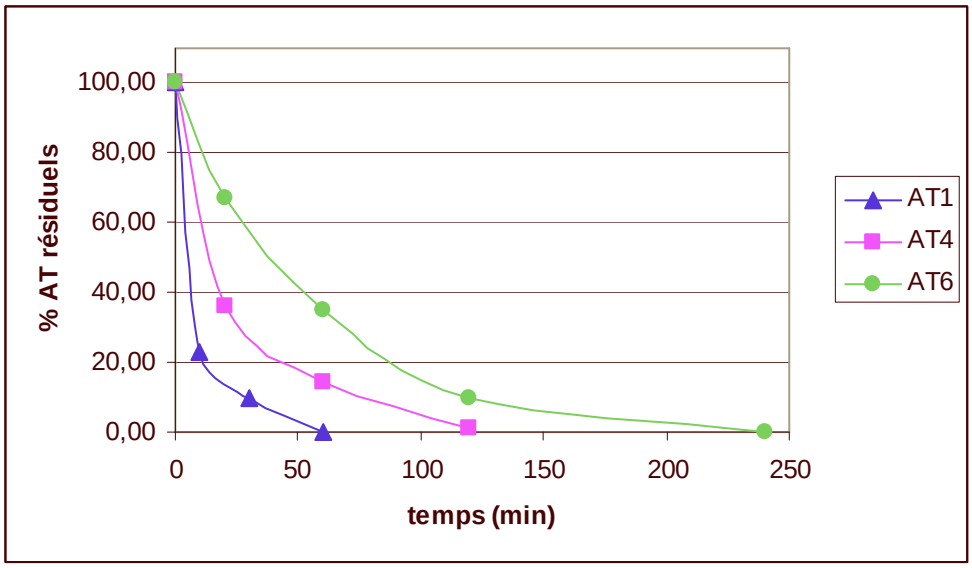


Figure 5- 25 : Evolution de la quantité d'agent résiduel au cours des polymérisations du styrène en masse, à 130°C, en présence respectivement de AT1, AT4 et AT6

La constante de vitesse de dissociation apparente de **AT1** a alors été évaluée à $k_d^{app}{}_{AT1}(St)$ = 1,8 10^{-2} s^{-1} (soit $t_{1/2}^{app}$ = 6 min). Dans le cas de **AT4**, on trouve $k_d^{app}{}_{AT4}(St)$ = 6,2 10^{-4} s^{-1} (soit $t_{1/2}^{app}$ = 20 min) et dans celui de **AT6**, on trouve $k_d^{app}{}_{AT6}(St)$ = 3,2 10^{-4} s^{-1} (soit $t_{1/2}^{app}$ = 35 min).

Les études de dissociation des agents **AT1**, **AT4** et **AT6** dans le styrène et le méthacrylate de *tert*-butyle nous permettent de dresser le tableau suivant :

	St	*t*BuMA
AT1	k_d^{app}(130°C) = 1,8 10^{-2} s^{-1} $t_{1/2}^{app}$ (130°C) = 6 min	k_d^{app} (130°C) = 3,0 10^{-4} s^{-1} $t_{1/2}^{app}$ (130°C) = 40 min
AT4	k_d^{app} (130°C) = 6,2 10^{-4} s^{-1} $t_{1/2}^{app}$ (130°C) = 20 min	k_d^{app} (130°C) = 2,3 10^{-4} s^{-1} $t_{1/2}^{app}$ (130°C) = 50 min
AT6	k_d^{app} (130°C) = 3,2 10^{-4} s^{-1} $t_{1/2}^{app}$ (130°C) = 35 min	

Tableau 5 : constante de vitesse de dissociation apparente et temps de demi-vie apparent des agents AT1, AT4 et AT6 mesurés au cours des polymérisations du styrène ou du méthacrylate de *tert*-butyle

3.2.2. Polymérisation du styrène en présence de **AT1**

La figure 5-26 présente l'évolution des masses molaires moyennes en nombre théorique et expérimentale des polymères en fonction de la conversion en styrène dans le cas de **AT1**.

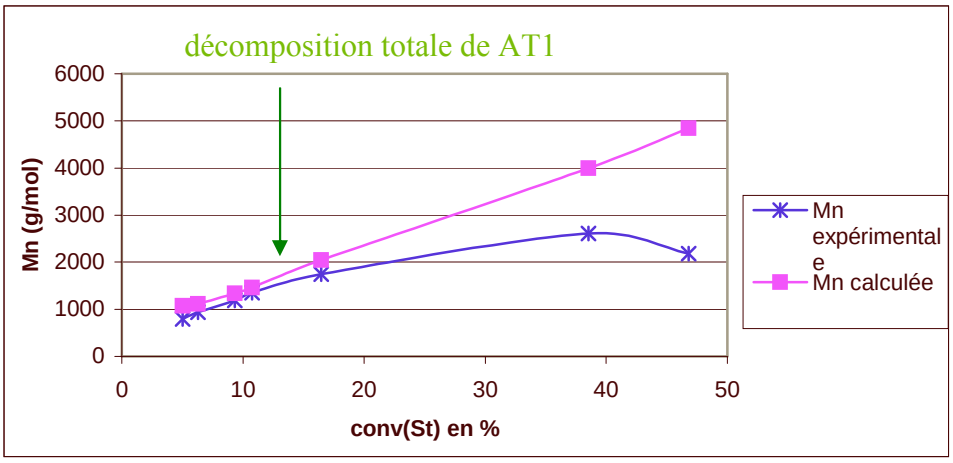


Figure 5- 26 : Evolution de Mn en fonction de la conversion en styrène au cours de la polymérisation en masse du styrène en présence de AT1, à 130°C et sur une durée totale de 24h

De la même façon que pour la polymérisation du méthacrylate de *tert*-butyle, nous observons une bonne adéquation des courbes expérimentale et théorique tout au long de la dissociation de l'agent. Les composés obtenus durant cette période sont de faible masse mais ils semblent croître linéairement avec le temps. Une fois que l'agent a été complètement consommé, les courbes divergent. Les chromatogrammes CES obtenus alors montrent l'apparition d'un massif de polymères polydisperses provenant vraisemblablement de la polymérisation thermique des monomères qui n'avaient pas encore été consommés.

Nous remarquons cependant, qu'à l'issue de la consommation totale de **AT1**, la masse molaire moyenne des polymères reste faible alors qu'en général, un amorçage thermique spontané génère des polymères de masses élevées. Ce phénomène surprenant se retrouve dans le tableau suivant qui compare les taux de conversion atteints au cours de la polymérisation du styrène selon que AT1 soit présent ou non dans le milieu réactionnel.

Durée du chauffage à 130°C	2h	24h
Conversion en styrène Polymérisation témoin	48%	100%
Conversion en styrène Polymérisation avec **AT1**	15%	49%

Tableau 6 : Mise en évidence de l'effet retardateur de AT1 au cours de la polymérisation du styrène en masse à 130°C

L'agent **AT1** a donc un effet retardateur sur la polymérisation du styrène.
Ce comportement n'a pas été observé dans le cas du méthacrylate. En effet, la figure 5-21 représentant l'évolution de la masse molaire moyenne des polyméthacrylates obtenus en présence de **AT1** mettait, quant à elle, en évidence la synthèse de polymères de masses élevées une fois la dissociation de l'agent achevée.

3.2.3. Polymérisation du styrène en présence de **AT4** et de **AT6**

La figure 5-27 présente l'évolution des masses molaires moyennes en nombre théorique et expérimentale des polymères en fonction de la conversion en styrène dans le cas de **AT4**. La figure 5-28 présente ces mêmes courbes dans le cas de **AT6**.

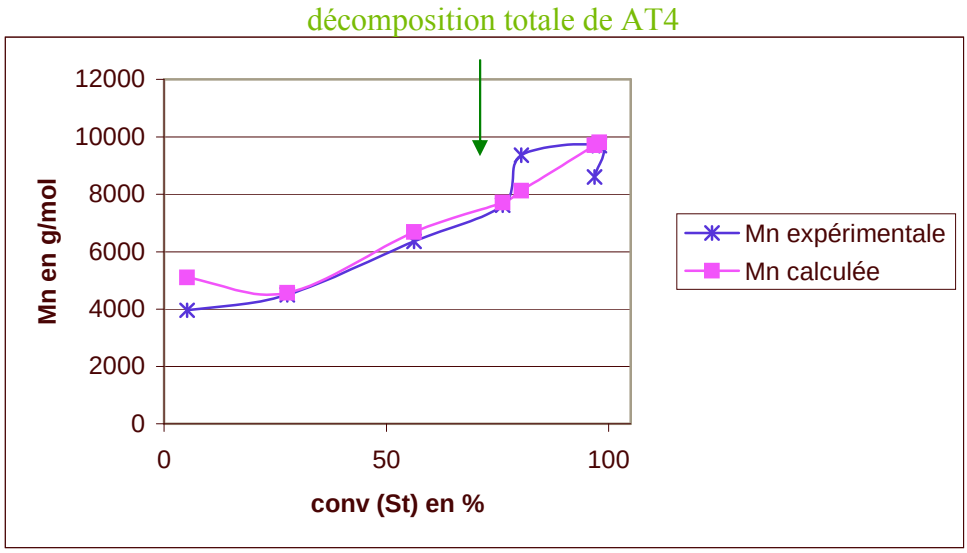


Figure 5- 27 : Evolution de Mn en fonction de la conversion en styrène au cours de la polymérisation en masse du styrène en présence de AT4, à 130℃ et sur une duré e totale de 24h

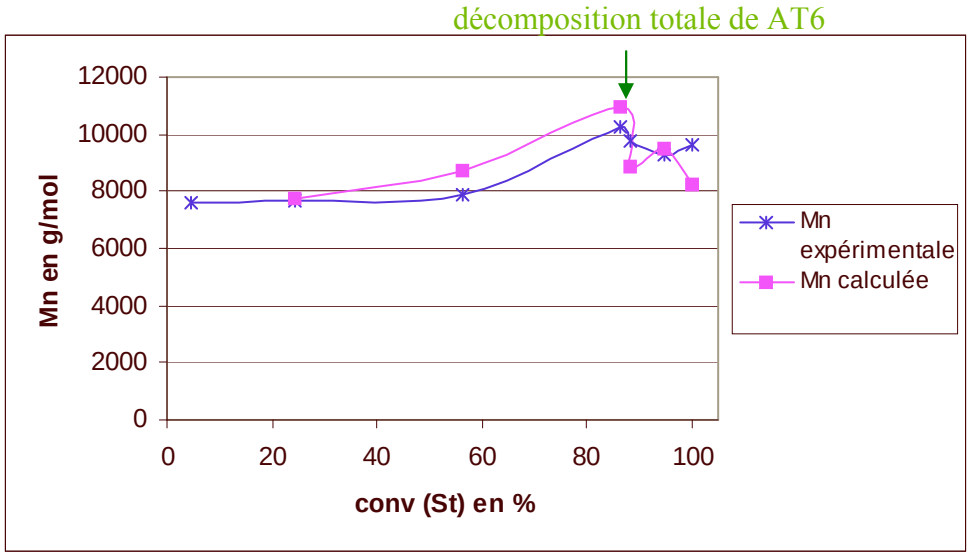


Figure 5- 28 : Evolution de Mn en fonction de la conversion en styrène au cours de la polymérisation en masse du styrène en présence de AT6, à 130℃ et sur une duré e totale de 24h

Nous observons dans ces deux cas, une bonne corrélation des courbes expérimentale et théorique sur toute la durée de la polymérisation. Dans le cas de la polymérisation du styrène en présence de **AT4**, la masse molaire moyenne en nombre du polymère obtenu croit même de façon quasi-linéaire avec la conversion en monomère.

Les chromatogrammes CES quant à eux, ne montrent la formation que d'une seule population de polymères au cours du temps (figure 5-29).

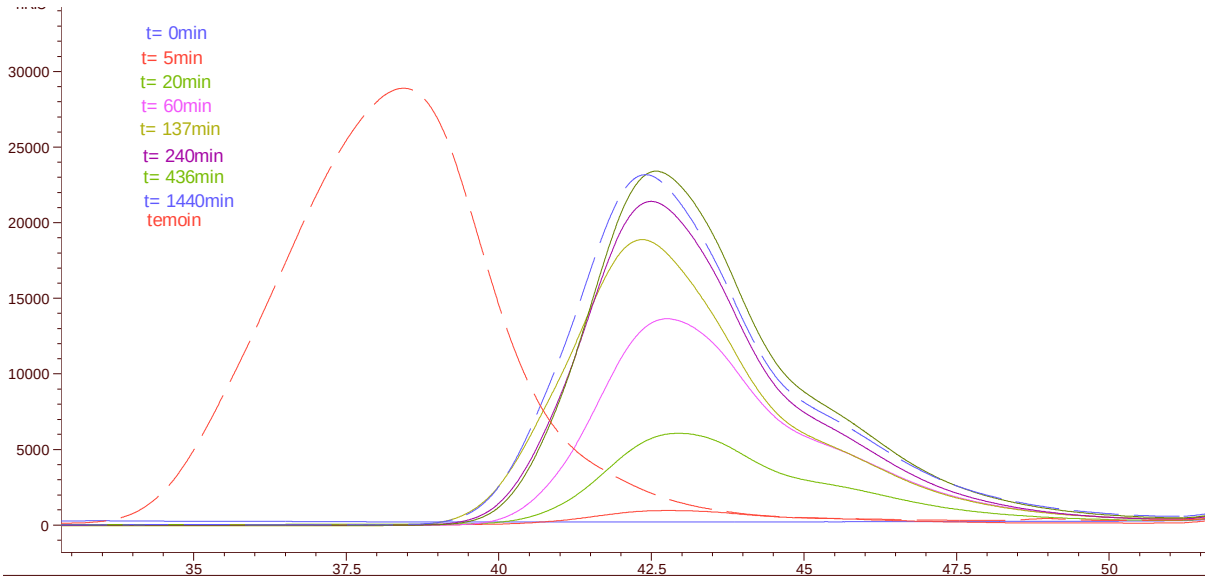


Figure 5- 29 : superposition des chromatogrammes CES (détection IR) obtenus lors de la polymérisation du styrène, en masse, en présence de AT6 et à 130℃

Aux vues de ces résultats, **AT4** et **AT6** semblent plutôt bien contrôler la polymérisation du styrène même si dans ces cas là, il est particulièrement difficile d'évaluer l'effet de la polymérisation thermique. Cependant, il faut remarquer que la consommation totale de ces agents a lieu tard au cours de la polymérisation. Dès lors, il est possible et même très probable que **AT4** et **AT6** se comportent de la même façon que **AT1** sauf que, dans leur cas, la quantité de styrène restant dans le milieu réactionnel après leur complète dissociation ne soit pas suffisante pour faire apparaître l'effet de la polymérisation thermique.

3.2.4. Conclusion

A l'issue de cette étude, le schéma réactionnel (figure 5-30) suivant est envisageable :

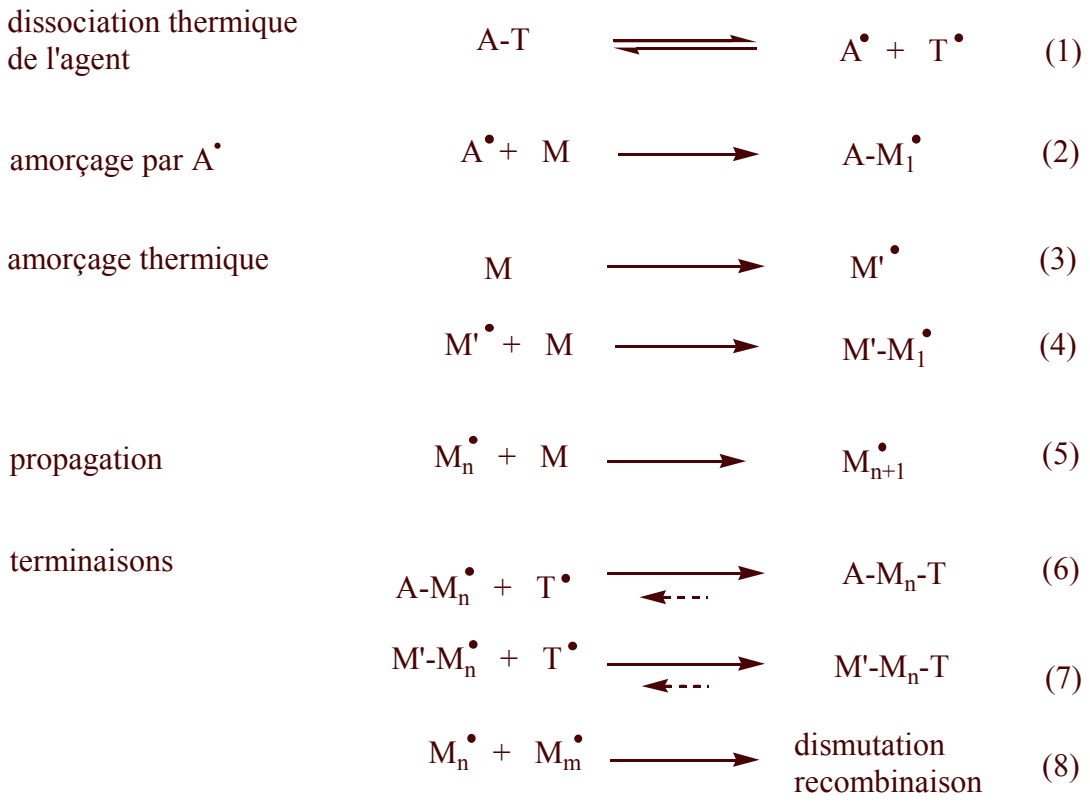


Figure 5- 30 : Mécanisme d'action proposé des agents étudiés

A-T représente l'agent

A· représente le radical stabilisé issu de la dissociation de l'agent

T· représente le radical dihydro-pyrazolone

M représente le monomère

Nous avons montré dans un premier temps, qu'à 130°C, la dissociation des agents étudiés était efficace (étape 1) et permettait la libération de radicaux A· qui amorçaient la polymérisation (étape 2). Les polymérisations du styrène et du méthacrylate de *tert*-butyle envisagées étant réalisées à 130°C, un amorçage thermique de chaînes polymères (étapes 3 et 4) est également à prendre en compte. En première estimation, la concentration totale de radicaux amorcés par polymérisation thermique est de 7 mmol/L dans le cas du styrène et de

20 mmol/L dans le cas du méthacrylate de *tert*-butyle.[129] Ces valeurs sont à comparer à la concentration totale de radicaux amorcés par dissociation de A-T qui s'élève à environ 100 mmol/L.

A l'issue de la propagation (étape 5), les chaînes peuvent d'une part se terminer suivant les processus classiques de dismutation et de recombinaison (étape 8). Elles peuvent également se recombiner avec les radicaux T· libérés au cours de la dissociation de A-T (étapes 6 et 7).

Les tests de polymérisation ont montré qu'une partie, au moins, des polymères synthétisés portaient la terminaison dihydro-pyrazolone. Les étapes 6 et 7 ont donc effectivement lieu. Cependant, les études cinétiques effectuées à 130°C ne nous permettent toujours pas de savoir avec certitude si la terminaison des chaînes est réversible ou non (d'où la présence de flèches en pointillés sur la figure 5-30).

D'un coté, le fait que tout contrôle de la polymérisation cesse une fois la complète dissociation des agents laisse à penser que la croissance des chaînes est stoppée de façon irréversible.

D'un autre coté, la polymérisation thermique génère un certain nombre de chaînes supplémentaires et les contre-radicaux T· ne sont pas en quantité suffisante dans le milieu pour contrôler à la fois les chaînes générées par le radical A· et celle générées thermiquement. Ainsi, le contrôle de quelques chaînes peut être masqué par l'absence de contrôle des autres.

Afin de lever à cette interrogation, nous avons décidé d'effectuer une réaction d'extension de chaînes à 130°C. Les résultats alors obtenus sont présentés dans la partie suivante de ce chapitre.

Une autre réaction de terminaison, que je n'ai pas encore mentionné, peut également avoir lieu : il s'agit de la recombinaison des chaînes propageantes avec le radical A· provenant de la dissociation de A-T.

Bien qu'aucune terminaison de ce type n'ait jusqu'alors été mise en évidence, elle n'est pas à exclure.

[129] Ces grandeurs ont été calculées grossièrement à partir de la valeur du « Mn mesurée » dans le cas des polymérisations témoins en styrène et en méthacrylate de *tert*-butyle, en masse, à 130°C pendant 24h. Dans le cas, du styrène Mn= 133 kg/mol. Dans le cas du méthacrylate de *tert*-butyle, Mn= 43 kg/mol.

Enfin, je n'ai pas pris en compte dans le schéma réactionnel proposé, un éventuel transfert du groupement T.

La contribution de cette réaction aurait pu être évaluée en réalisant une polymérisation en présence de monomères, d'un amorceur et de l'un de nos agents, à une température à laquelle l'agent ne se dissocie pas. Devant la faible probabilité que ce type de transfert ait lieu, nous avons choisi de ne pas mettre en œuvre cette polymérisation.

3.3. Réaction d'extension de chaînes

3.3.1. Synthèse du prépolymère

Nous avons choisi de remettre en polymérisation un polystyrène terminé par un groupement **AT4** que j'appellerai par la suite PSt-AT4.
Nous voulions que ce polymère soit de petite taille afin de mettre facilement en évidence une 2ème croissance du polymère mais aussi afin de pouvoir l'analyser au cours d'une expérience Maldi-Tof.[130]

Les études précédentes nous avaient montré qu'il était possible de contrôler la masse du polymère synthétisé en jouant sur le rapport des concentrations initiales en monomère et en agent. Etant donné que chauffer 2h **AT4** à 130°C en présence de 100 équivalents de styrène conduisait à la formation d'un polymère de masse Mn= 7700 g/mol. Un polymère d'environ 2000 g/mol devait pouvoir être obtenu en chauffant 2h **AT4** à 130°C avec 25 équivalents de styrène.
C'est ce qui a été mis en œuvre et, conformément à nos attentes, le polymère PSt-AT4 synthétisé possède une masse molaire moyenne en nombre de 1 800 g/mol.
Ce dernier a été précipité dans le méthanol puis remis en réaction.

[130] Les résultats de l'expérience Maldi-Tof seront donnés au cours de la quatrième partie de ce chapitre.

3.3.2. Résultats

PSt-AT4 a été remis en réaction dans du styrène, 2h à 130°C. Deux expériences ont été réalisées : l'une pour laquelle le polymère devait accroître sa masse de 10 kg/mol, l'autre pour laquelle elle devait augmenter de 20 kg/mol.

A l'issu de ces polymérisations, nous observons, dans les 2 cas, une conversion de l'ordre de 60 % en monomère. La figure 5-31 présente la superposition des chromatogrammes CES (détection RI) enregistrés avant et après la remise en réaction du macroamorceur. La figure 5.31 présente les chromatogrammes obtenus par détection UV (315 nm).

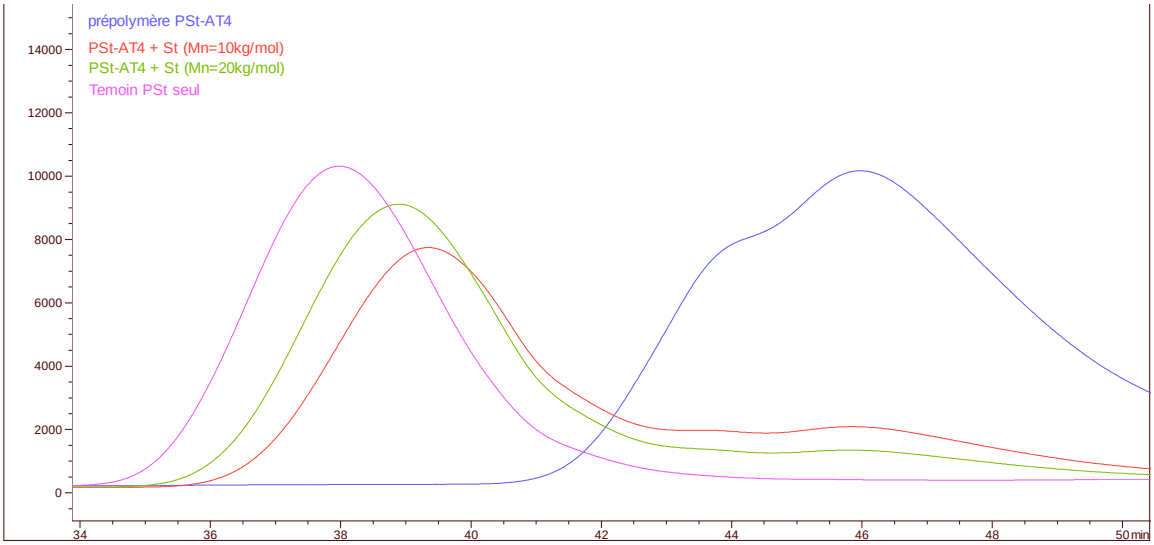


Figure 5- 31 : Chromatogrammes CES (détection RI) du prépolymère, des deux polymères « 2ème génération » et d'un témoin (« re-polymérisation » de styrène en masse à 130°C pendant 2h)

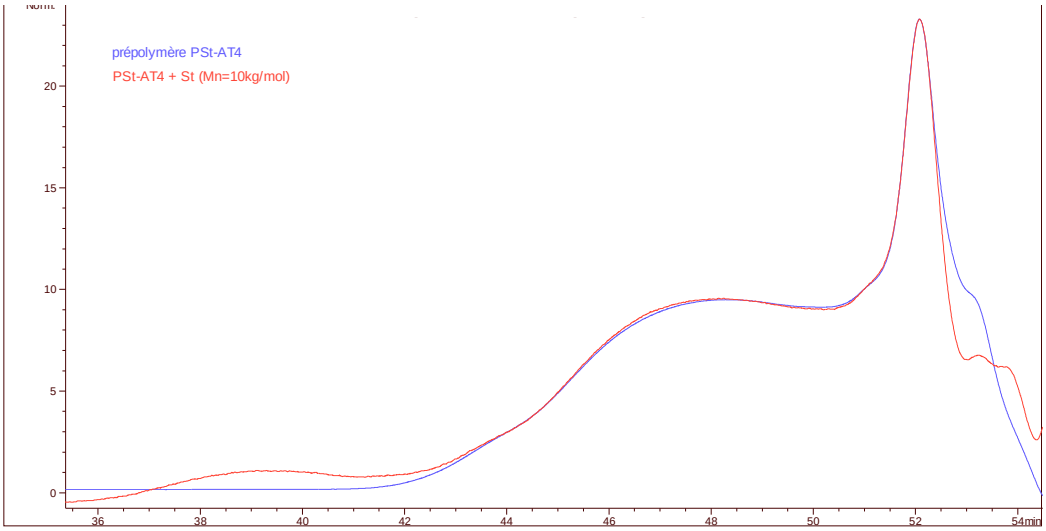


Figure 5- 32 : Chromatogrammes CES (détection UV à 315 nm) du prépolymère et de l'un des polymères « 2ème génération » (« re-polymérisation » de styrène en masse à 130°C pendant 2h)

Sur la figure 5-31, nous remarquons la présence d'un nouveau massif de polymères de fortes masses et la présence résiduelle d'un petit massif à tr = 46 min qui correspond au temps d'élution du prépolymère.

L'étude de la figure 5-32 montre cependant que le massif de polymères de fortes masses n'absorbent quasiment pas à 315 nm et qu'il y a parfaite superposition des massifs à tr = 46 min avant et après remise en polymérisation de PSt-AT4.

Le prépolymère n'a donc pas repris sa croissance. La formation du massif de polymères de hautes masses est uniquement due à la polymérisation non contrôlée de chaînes amorcées thermiquement.

3.3.3. Conclusion

Cette étude relative à la « re-polymérisation » d'un prépolymère montre que l'addition du contre-radical dihydro-pyrazolone sur les chaînes polymères est irréversible.

Ce phénomène peut être expliqué dans le cas du styrène puisque l'encombrement engendré par le groupement A des agents de transfert est plus important que celui créé par une chaîne polystyrène. Dès lors, il est indispensable de fournir plus d'énergie pour fragmenter la liaison polystyrène-pyrazolone que la liaison A-pyrazolone. Il est possible qu'à 130°C l'énergie donnée au système ne soit toujours pas suffisante pour la rompre.

Dans le cas des monomères de la famille des méthacrylates, il est plus difficile de comprendre pourquoi les agents se fragmentent mais pas les polymères portant la terminaison dihydro-

pyrazolone alors que le groupement A mime l'encombrement d'une chaîne méthacrylate (figure 5-33).

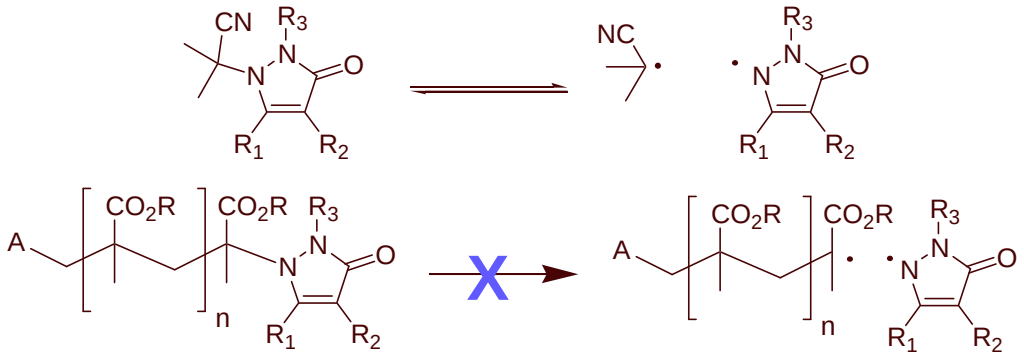


Figure 5- 33 : Addition irréversible intrigante de l'agent de transfert sur les chaînes méthacrylates

Une explication à ce phénomène serait que les chaînes propageantes ne se fixeraient pas sur le noyau dihydro-pyrazolone au niveau de son atome d'azote mais au niveau de son atome d'oxygène (figure 5-34).

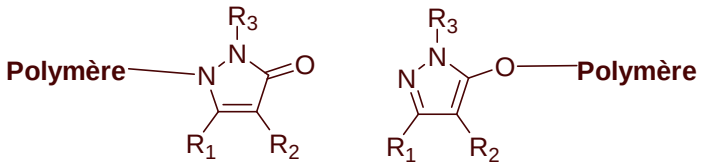


Figure 5- 34 : Deux sites de fixations possibles du polymère sur le noyau dihydro-pyrazolone

Un tel comportement est fort probable dans le cas des agents de 2ème génération (**AT1** à **AT3**) car nous avons observé fréquemment la forte délocalisation du radical dihydro-pyrazolone sur l'atome d'oxygène.

Bien que cette isomérisation n'ait jamais été observée dans le cas des agents **AT4** à **AT7**, cette possibilité n'est pas à exclure car une telle propriété avait été mise en évidence auprès de certains agents de 1ère génération.[131]

Pour tenter de lever cette interrogation, nous avons effectué plusieurs analyses complémentaires dont je vais à présent présenter les résultats.

[131] Se référer à la partie 3.3.3, chapitre 4 : synthèse des agents porteurs d'un groupement R_3= 2,4,6-trichlorophényle.

4. Analyses complémentaires

4.1. Expérience Maldi-Tof

Dans un premier temps, une expérience Maldi-Tof [132] a été réalisée sur le polymère PSt-AT4 synthétisé au cours de la partie 3.3 de ce chapitre. La figure 5-35 présente le spectre obtenu.

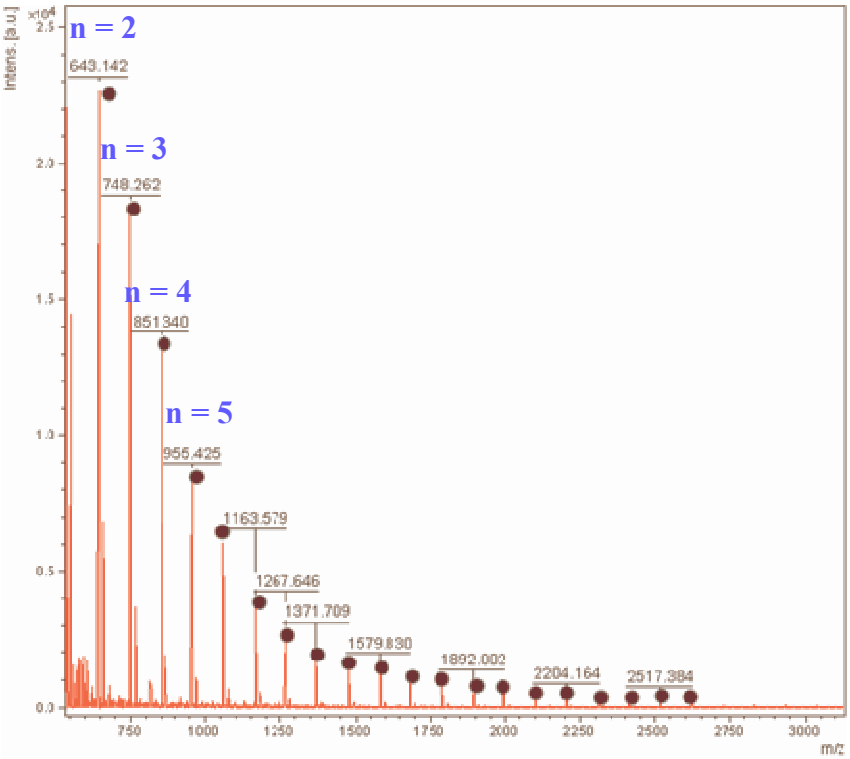


Figure 5- 35 : Spectre Maldi-Tof de PSt-AT4[133]

Le spectre obtenu montre que les principaux pics correspondent bien à une structure polystyrène (figure 5-36) portant à la fois un groupement isobutyronitrile et un noyau dihydro-pyrazolone comme nous l'avions prévu.

[132] L'expérience Maldi-Tof a été réalisée par le Laboratoire de Chromatographie et de spectrométrie de Masse du Centre de Recherches et Technologies Rhodia à Aubervilliers.
Cette expérience a été faite en présence de NaCl dans le THF. La matrice utilisée est le 4-(4-nitrophénylazo)-résorcinol. Les substances sont détectées sous la forme d'un sel de sodium. La masse mesurée en Maldi-Tof est alors M+23.
[133] Le nombre n indique le nombre d'unités styrène contenu dans la structure en question.

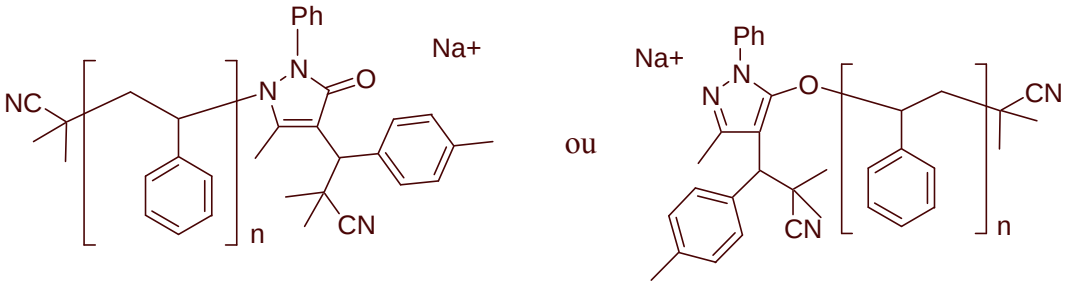


Figure 5- 36 : Structures mises en évidences au cours de l'expérience Maldi-Tof

Cette technique confirme donc bien la structure générale de ce polystyrène. Cependant elle ne permet pas de déterminer sur quel atome (azote ou oxygène) est greffé la chaîne polymère.

4.2. Spectres infrarouge et RMN

Afin de déterminer la nature des extrémités des polymères nous avons effectué le spectre en RMN du carbone de ce polystyrène PSt-AT4 ainsi que son spectre infrarouge. Nous avons également effectué le spectre infrarouge d'un polystyrène synthétisé en présence de **AT1** (PSt-AT1).

- ✓ Spectres infrarouges

L'analyse du spectre infrarouge de PSt-AT1 ne montre pas de bande autour de 1700 cm^{-1} caractéristique d'une liaison C=O.
Le spectre infrarouge de PSt-AT4 quant à lui possède une bande d'absorption de faible intensité autour de 1700 cm^{-1}.

- ✓ Spectre RMN [134]

L'analyse du spectre de RMN du carbone de PSt-AT4 est complexe d'une part parce qu'un polymère est un ensemble de molécules donc le spectre présente une multitude de pics. De plus, bien que le polymère étudié soit de faible masse, les signaux relatifs aux extrémités de chaînes sont difficiles à distinguer du bruit de fond surtout quand il s'agit de carbones quaternaires tel qu'un C=O.

[134] Ce spectre a été réalisé sur un appareil RMN Bruker AMX 400 (100MHz en carbone). L'échantillon est resté une nuit sous accumulation.

A première vue, ce spectre laisse apparaître la présence d'un pic caractéristique de la liaison C=O pour un déplacement chimique δ = 170.8 ppm.

Dans le cas de PSt-AT1, il semblerait donc que les polymères soient greffés principalement au niveau de l'atome d'oxygène du noyau dihydro-pyrazolone.
Dans le cas de PSt-AT4, il semblerait qu'une partie au moins des polymères soit greffée au niveau de l'atome d'azote du noyau dihydro-pyrazolone. Cependant, il n'est pas possible d'estimer la proportion des polymères terminés de cette façon. Il semble très probable que le polymère PSt-AT4 soit formé à la fois de composés greffés sur l'atome d'azote de la terminaison dihydro-pyrazolone et d'autres greffés sur son atome d'oxygène.
Un suivi en RPE des polymérisations mises en œuvre, nous aurait permis de lever cette dernière incertitude mais cela n'a pas pu être réalisé.

5. Conclusion

L'ensemble de ces études concernant la polymérisation de monomères en présence d'agents de 1ère ou de 2ème génération, nous a permis de mieux définir le mode d'action de ces structures originales. Il est désormais possible de le schématiser de la façon suivante (figure 5-37) :

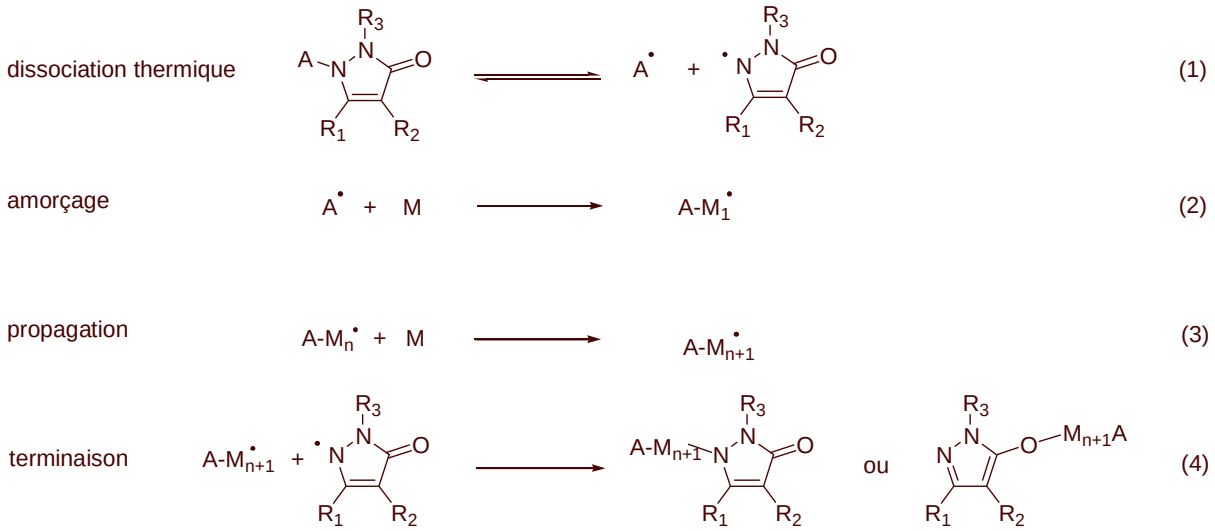


Figure 5- 37 : Mécanisme d'action des agents dihydro-pyrazolones au cours de la polymérisation

M représente le monomère

$AM_n^{\cdot}$ représente une chaîne en croissance portant n unités monomères.

Nous sommes parvenus à montrer dans un premier temps, que ces agents se dissociaient thermiquement (étape 1) pour générer un radical dihydro-pyrazolone persistant et un radical $A^{\cdot}$. Ce dernier va alors amorcer des chaînes polymères (étape 2) qui vont se propager (étape 3). La croissance de ces chaînes va s'interrompre lors de la rencontre du macroradical avec un radical dihydro-pyrazolone (étape 4).

Le polymère ainsi obtenu porte à chacune de ces extrémités le fragment A et le fragment dihydro-pyrazolone de l'agent de départ comme le prouve l'analyse Maldi-Tof réalisée. Nous sommes donc en présence d'agents de type initer.

Aux vues des résultats obtenus, il semble que ces initers ne soient pas capables de contrôler la polymérisation au sens de Fischer. Cependant, ces composés ont incontestablement un effet modérateur sur la masse des chaînes obtenues puisqu'ils permettent d'obtenir des polymères de masse « définie » soit en jouant sur leur concentration dans le milieu réactionnel, soit en jouant sur le temps de réaction, à condition de ne pas excéder la durée de vie de l'agent considéré.

La terminaison irréversible des chaînes polymères par le noyau dihydro-pyrazolone, que nous avons constaté, empêche tout caractère vivant de la polymérisation. Ce phénomène limite alors l'utilisation de ces agents à la synthèse de structures monoblocs. Cependant, la plupart des polymérisations radicalaires vivantes connues à ce jour se sont, à leur début, limitées à la synthèse de structures télomères[135] ou monoblocs. La mise en oeuvre de nouvelles modifications structurales de ces agents devrait, à n'en pas douter, permettre de résoudre ce problème. Nous nous proposons d'ailleurs, au chapitre 6, de synthétiser de nouveaux composés (« agents de 3ème génération ») pour lesquels tout greffage de la chaîne propageante sur l'atome d'oxygène du contre-radical sera impossible.

[135] Boutevin, B. *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.*, **2000**, *38*, 3235-3243.

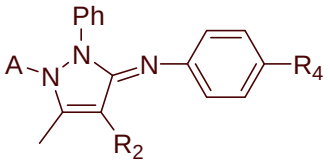
Chapitre 6

Nouvelles structures et perspectives

Chapitre 6 : Nouvelles structures et perspectives

Les tests en polymérisation que nous avons effectués sur les agents de 1ère et 2ème génération ont montré que ces composés se comportaient comme des agents de terminaison irréversibles. Cette irréversibilité qui empêche le contrôle de la polymérisation et limite l'utilisation de ces agents à la synthèse de structures télomères, semble être en partie provoquée par un greffage des chaînes au niveau de l'atome d'oxygène du noyau dihydro-pyrazolone.

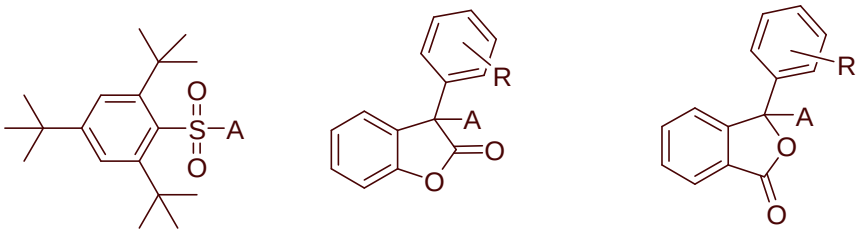
Pour remédier à ce problème, nous proposons de synthétiser des composés du type **6.1** pour lesquels la fonction carbonyle du noyau dihydro-pyrazolone est remplacée par une fonction imine inaccessible aux radicaux du fait de la présence d'un groupement aromatique encombrant (figure 6-1). Nous appellerons ces composés « agents de 3ème génération ».



6.1

Figure 6- 1 : Agents de 3ème génération

La première partie de ce chapitre sera consacrée à la synthèse de ces nouveaux agents. Je présenterai, par la suite, les études que nous avons menées sur deux autres familles de composés : les aryles sulfones et les benzofuranones (figure 6-2).



aryle sulfone **benzofuran-2-one** **benzofuran-3-one**

Figure 6- 2 : Structures des aryles sulfones et des benzofuranones étudiées

1. Synthèse des agents de 3ème génération

1.1. Approche rétrosynthétique

Nous envisageons de synthétiser les composés **6.1** par addition des radicaux provenant de la dissociation d'un diazo sur **6.2**. Ce dernier serait obtenu soit par condensation de type Knovenagel d'un aldéhyde sur **6.3** comme cela était le cas lors de la synthèse des agents de 1ère génération, soit par traitement en milieu basique de **6.3** avec un chloro-nitrobenzene comme lors de la synthèse des agents de 2ème génération. Le noyau aminopyrazole **6.3** serait, quant à lui, obtenu par addition de la phényle hydrazine sur un β-cétoamide **6.4** qui proviendrait de l'addition d'une aniline sur l'acétoacétate d'éthyle.

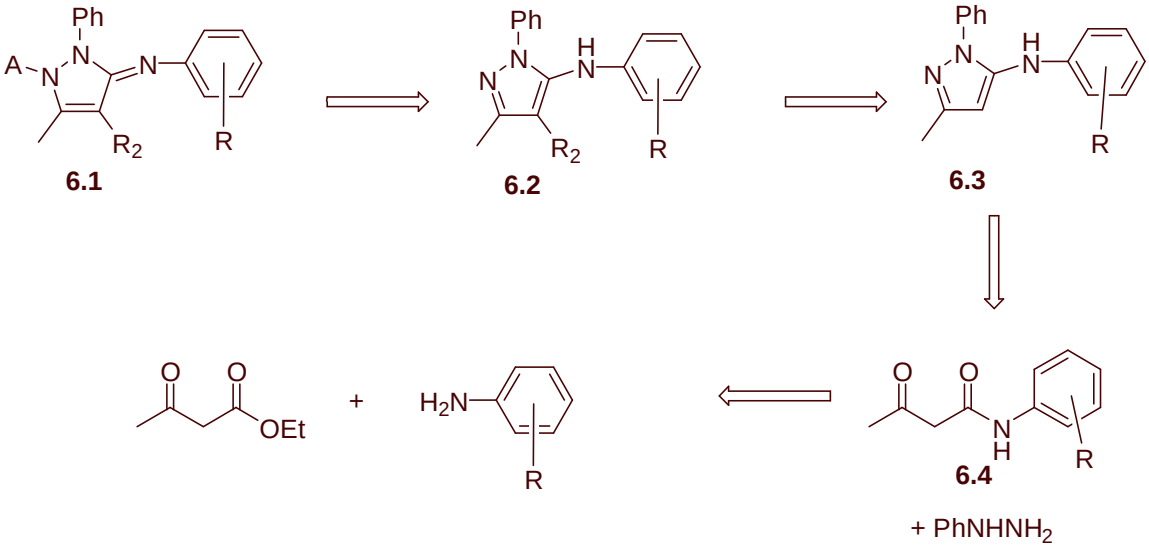


Figure 6- 3 : Approche rétrosynthétique envisagée

1.2. Synthèse des noyaux aminopyrazoles

1.2.1. <u>Synthèse des β-cétoamides</u>

Les β-cétoamides ont été synthétisés conformément aux données de la littérature. Deux protocoles ont été testés. Le premier (méthode A), conformément aux travaux de Ziegler,[136] consiste à chauffer le mélange d'aniline et d'acétoacétate d'éthyle en présence de pyridine au reflux du xylène durant plusieurs heures. Le second (méthode B), conformément aux travaux

[136] Ziegler, F. *Helv. Chim. Acta*, **1928**, *11*, 780.

de Hauser,[137] consiste à chauffer le mélange d'aniline et d'acétoacétate d'éthyle à 150°C. (figure 6-4)

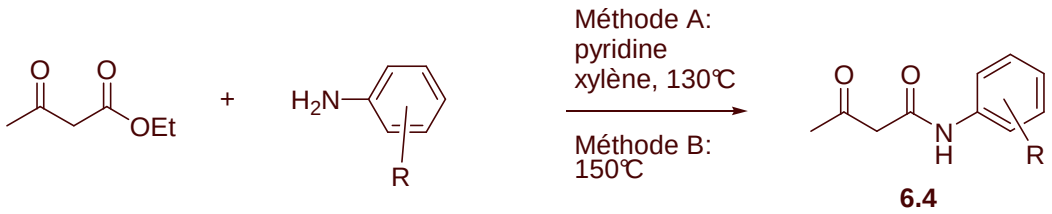
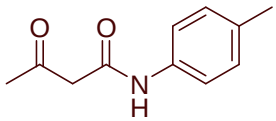
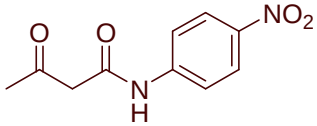
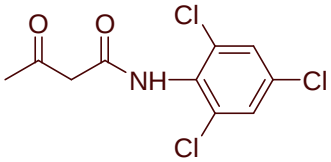


Figure 6- 4 : Synthèse des β-cétoamides

Nous avons travaillé à partir de trois anilines commerciales différemment substituées : la *p*-toluidine, la *p*-nitroaniline et la 2,4,6-trichloroaniline.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau qui suit.

Nom	β-cétoamide	Rendement [138] méthode A	Rendement [138] méthode B
6.5		80%	39% (45%)
6.6		33% (66%)	
6.7		7% (45%)	2% (17%)

Dans chacun des cas, la méthode B conduit à l'obtention de l'amide avec un rendement plus faible que lors de l'utilisation de la méthode A. Au cours de la synthèse du composé **6.5**, nous observons notamment la formation du composé **6.8** (figure 6-5) à hauteur de 40% avec la méthode B alors qu'il n'est synthétisé qu'avec un rendement de 16% lorsque la méthode A est employée.

[137] Hauser, C.; Reynolds, G. *J .Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2402.

[138] Les rendements indiqués entre parenthèse sont les rendements corrigés de la réaction. Ils prennent en compte la récupération du produit de départ lorsque la conversion de la réaction s'est avérée incomplète.

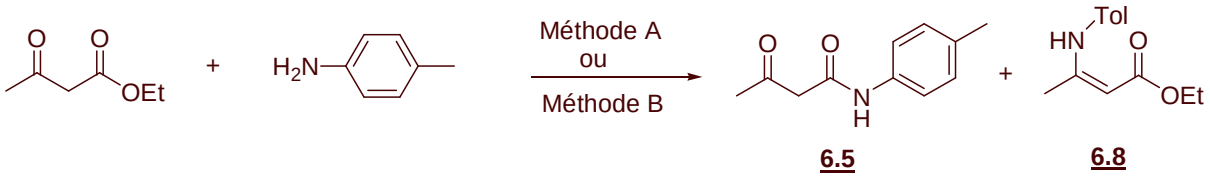


Figure 6- 5 : Synthèse de 6.5 et 6.8

Nous remarquons de plus que lorsque l'aniline est désactivée par la présence d'un substituant nitro sur l'aromatique, ou encombrée par des atomes de chlore, la réaction est beaucoup plus difficilement réalisée. Les rendements et taux de conversion deviennent faibles voire très faibles. Nous avons cependant récupéré suffisamment de produit pour effectuer les quelques étapes qui suivent.

1.2.2. Synthèse des noyaux aminopyrazoles

Les aminopyrazoles **6.3** ont été synthétisés en utilisant la méthodologie développée par Dodd.[139] Elle consiste à traiter le β-cétoamide avec la phénylhydrazine hydrochlorée en présence du réactif de Lawesson[140] dans un mélange THF/pyridine (figure 6-6).

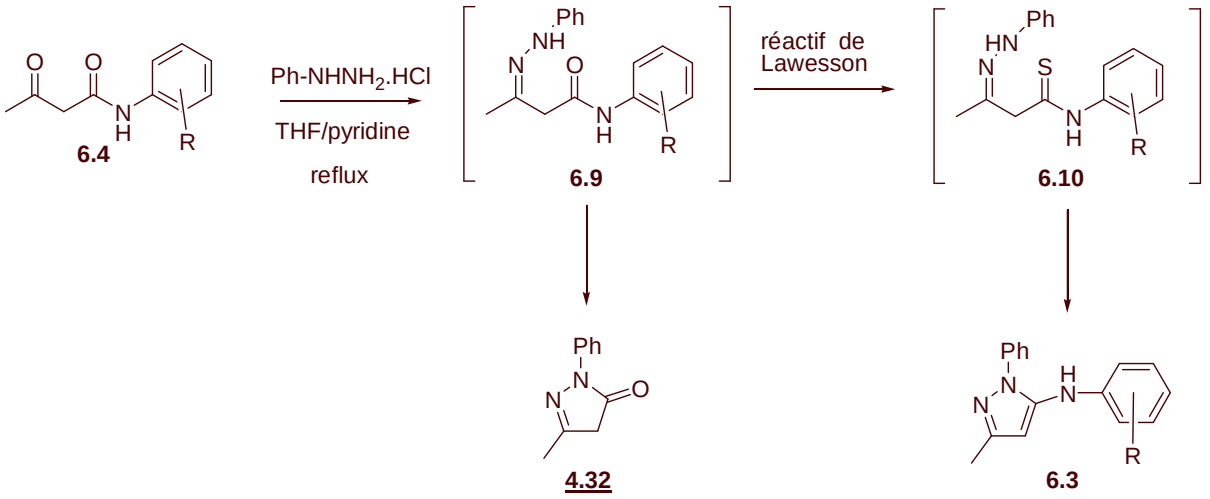
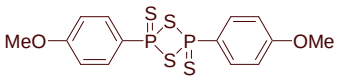


Figure 6- 6 : Synthèse des aminopyrazoles 6.3

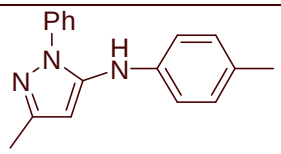
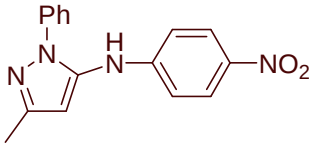
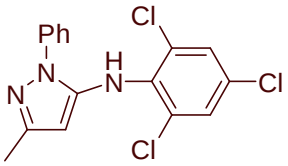
[139] Dodd, D.; Martinez, R. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 4265-4267.

[140] La structure du réactif de Lawesson est la suivante :



En l'absence de réactif de Lawesson, l'attaque du doublet de l'atome d'azote sur la fonction amide de **6.9** conduit à la formation de **4.32** via l'élimination d'une molécule d'aniline. En présence de réactif de Lawesson, la fonction carbonyle de **6.9** est convertie en fonction thiocarbonyle (**6.10**). Dès lors, l'attaque du doublet de l'atome d'azote sur cette fonction conduira au départ de composés soufrés et à la formation de l'aminopyrazole **6.3**.

Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau qui suit.

Noms	Aminopyrazoles obtenus	Rendement (%)	Ratio [141] **6.3** / **4.32**
6.11		38	5 / 1
6.12		25	3 / 1
6.13		51	1 / 1

Malgré les excellents rendements rapportés dans la publication originale sur ces types de substrats, la synthèse des composés **6.11**, **6.12** et **6.13** s'est révélée peu reproductible et les aminopyrazoles n'ont jamais pu être obtenus avec des rendements supérieurs à 50%. La formation de la pyrazolone **4.32**, en plus ou moins grande quantité, a toujours été observée.
Cette différence par rapport à la publication originale pourrait être du à la mauvaise qualité du réactif de Lawesson utilisé.

Nous avons cependant décidé, dans un premier temps, de laisser de coté ce problème et de poursuivre la synthèse des agents de 3ème génération. Il aurait toujours été temps de régler cette difficulté si nous détections de bonnes propriétés de fragmentation chez ces agents.

[141] Les ratios ont été déterminés en intégrant les pics caractéristiques (en RMN du proton) de chaque composé contenu dans le brut réactionnel.

1.3. Mise en place du groupement R_2 par addition sur le 1-chloro-2,4-dinitrobenzene

Dans un premier temps, étant données les bonnes propriétés de fragmentation que possédaient les agents de 2ème génération, nous avons essayé de synthétiser le composé **6.14**. Ce dernier serait obtenu par traitement de **6.11** par de l'acétate de sodium en présence du 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (figure 6-7).

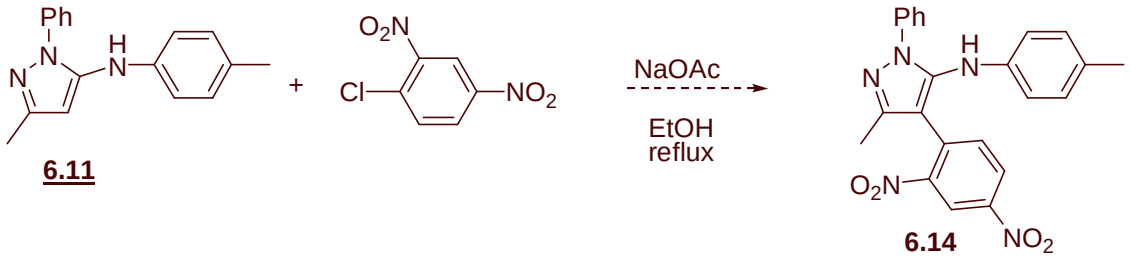


Figure 6- 7 : Voie de synthèse de 6.14

Malgré 14h de chauffage à reflux, la totalité des réactifs a été récupérée inchangée. Nous avons alors envisagé de travailler avec une base plus forte que l'acétate de sodium. Cependant des recherches bibliographiques nous ont montré que, traités en milieu basique, les aminopyrazoles ont tendance à s'additionner sur les composés halogénés par leur atome d'azote (figure 6.8) et non par celui de carbone.

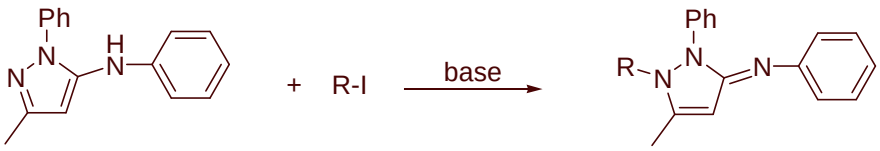


Figure 6- 8 : Mode d'addition des composés halogénés sur les aminopyrazoles

Dès lors, cette méthode ne semblait pas permettre d'obtenir le composé **6.14**. C'est pourquoi nous nous sommes, par la suite, tournés vers la synthèse de composés possédant une structure proche de celle des agents de 1ère génération.

1.4. Mise en place du groupement R_2 par condensation sur un aldéhyde

1.4.1. Méthode classique

Dans un premier temps, nous avons essayé d'appliquer à nouveau la méthode de condensation développée au cours de la synthèse des agents de 1ère génération. Dès lors, **6.11** est chauffé à 80°C dans le toluène en présence de *p*-tolualdéhyde, d'une quantité catalytique de pipéridine et de Na_2SO_4 (figure 6-9).

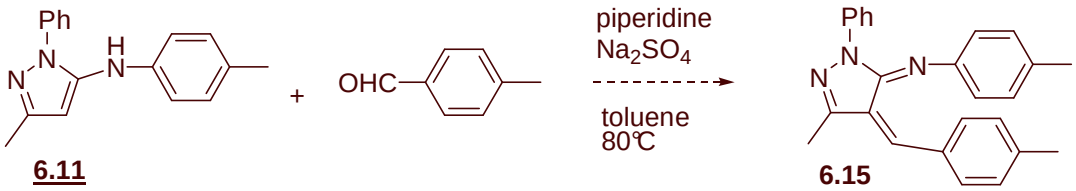


Figure 6- 9 : Mode opératoire « classique » pour la réalisation des condensations de Knovenagel

Après 30h de mise en réaction, la quasi totalité des réactifs est récupérée. Aucun composé ne possédant la structure **6.15** n'est détecté.

1.4.2. Méthode utilisant un acide de Lewis

Devant ce manque de réactivité du noyau aminopyrazole, nous avons décidé de faciliter l'attaque de l'aldéhyde en l'activant à l'aide d'un acide de Lewis.
En 1911, A. Mickaelis[142] décrit la synthèse de **6.16** par addition de **6.17** sur le *p*-tolualdéhyde à 125°C en présence de chlorure de zinc (II) (figure 6-10).

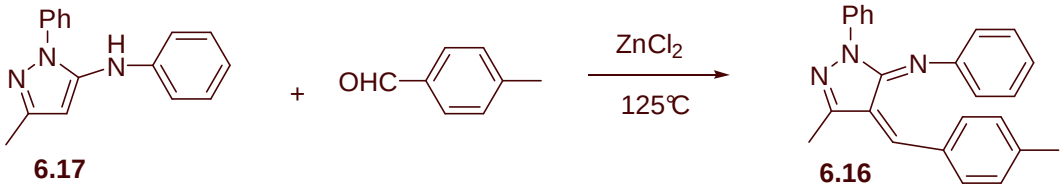


Figure 6- 10 : Synthèse de 6.16 décrite par Mickaelis

La structure de **6.16** est justifiée par analyse élémentaire uniquement et aucun rendement de la réaction n'est mentionné. Cependant, devant un résultat aussi encourageant, nous avons

[142] Mickaelis, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1911**, 385, 24.

décidé de mettre en œuvre ce mode opératoire sur les aminopyrazoles que nous avions synthétisés précédemment.

✓ Résultats obtenus dans le cas de **6.11**

Dans le cas de **6.11** et contrairement aux résultats obtenus par Mickaelis, aucun composé possédant la structure **6.15** attendue n'a pu être détecté. A la place, nous observons la formation de **6.18** avec un rendement de 56% (figure 6-11). Ce composé proviendrait de l'attaque intramoléculaire de l'aromatique porté par la fonction imine de **6.19** sur le carbone en α du groupement OH pour donner **6.20**. Ce dernier se réaromatise ensuite en **6.18**.

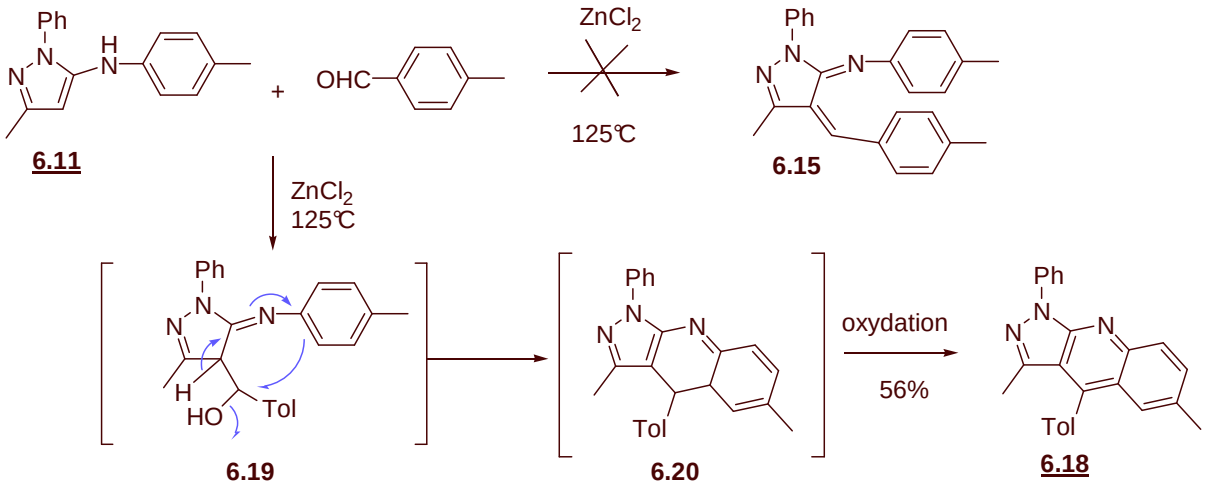


Figure 6- 11 : Mise en réaction de 6.11

Ce résultat n'est pas un cas isolé puisque Chaczatrian[143] rapporte en 2003 un résultat très semblable. En effet, il décrit une voie de synthèse permettant d'obtenir **6.18** par traitement dans l'éthylène glycol et sous micro-onde de la dihydro-pyrazolone **4.32** avec la *p*-toluidine et le *p*-tolualdéhyde (figure 6-12).

[143] Chaczatrian, K.; Chaczatrian, G.; Danel, A.; Tomasik, P. *Pol. J. Chem.*, **2003**, *77*, 1141-1147.

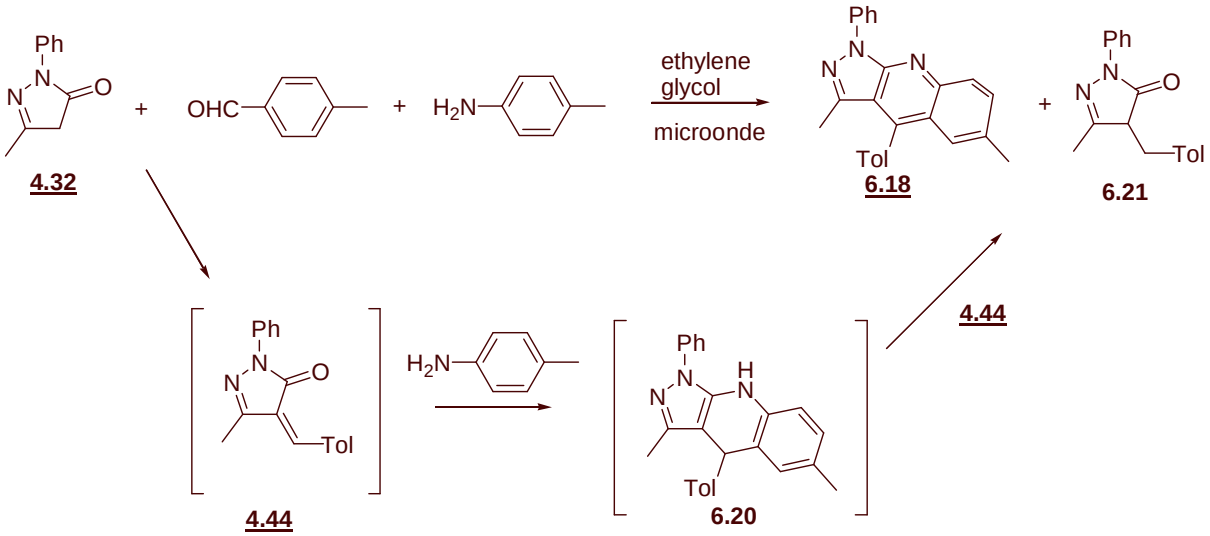


Figure 6- 12 : Réaction réalisée par Chaczatrian et mécanisme proposé

Dans leur cas, le composé **6.18** n'est obtenu qu'avec un rendement de 30% car la moitié de l'intermédiaire **4.44** est consommé au cours de la réaromatisation de **6.20** en **6.18**. 30% de **6.21** est également obtenu au cours de cette réaction.

Dans notre cas, aucun composé réduit du type **6.21** ou **6.22** (figure 6-13) n'a été observé. Il est possible que la réaromatisation de **6.20** en **6.18** soit causée par la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel. Cela expliquerait également pourquoi, par notre méthode, nous parvenons à dépasser les 50% de rendement.

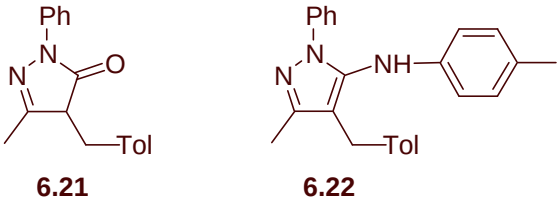


Figure 6- 13 : Structures réduites qui auraient pu être synthétisées au cours de cette réaction

Face à cette nouvelle difficulté, nous avons cherché un moyen qui permettrait d'empêcher **6.19** de cycliser. Nous avons envisagé deux solutions :

- ✓ Il est possible de limiter la cyclisation de **6.19** en désactivant le cycle aromatique porté par la fonction imine grâce à un groupement électroattracteur. C'est ce qui a motivée la synthèse du composé **6.12** portant un groupement *p*-nitrobenzene.

- ✓ Il est possible d'empêcher la cyclisation de **6.19** en bloquant les positions ortho du cycle aromatique porté par la fonction imine. C'est ce qui a motivé la synthèse du composé **6.13** portant un groupement 2,4,6-trichlorobenzene.

  - ✓ Résultats obtenus dans le cas de **6.12**

Lorsque **6.12** est mis en réaction dans les mêmes conditions que précédemment, le composé résultant de la condensation de type Knovenagel de **6.12** sur le *p*-tolualdéhyde n'est toujours pas obtenu (figure 6-14). Nous observons de nouveau la formation du produit **6.23** provenant de la cyclisation de l'intermédiaire **6.22**. Cependant il est obtenu cette fois-ci en quantité plus faible que précédemment du fait de la désactivation de l'aromatique par un groupement nitro (r = 22% dans le cas de **6.12** contre 56% dans le cas de **6.11**).
Le composé **6.24**, résultant de l'addition intermoléculaire de **6.12** sur **6.22** est également obtenu avec un rendement de 26% malgré l'emploi de 10 équivalents d'aldéhyde.

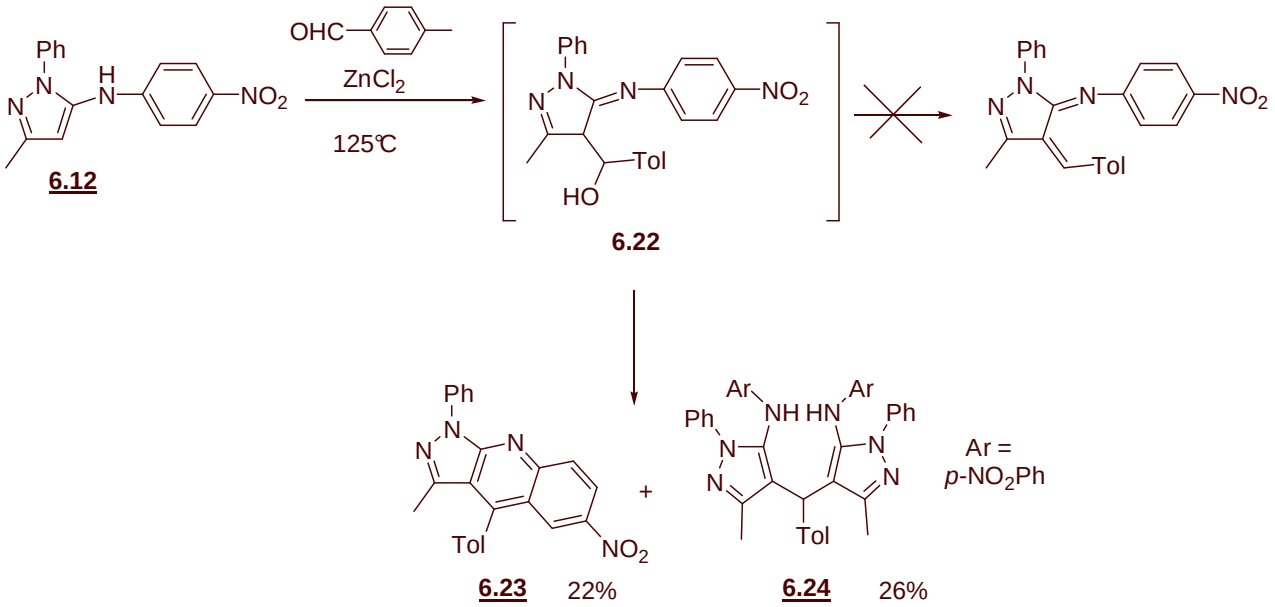


Figure 6- 14 : Mise en réaction de 6.12

Dès lors, nous avons essayé de défavoriser la réaction d'addition intermoléculaire en nous plaçant en milieu dilué dans le toluène. Le principal effet de cette dilution a été de ralentir la réaction puisque, après 7h à reflux, la conversion en **6.12** n'était que de 25%. Nous observons de nouveau la formation unique des composés **6.23** et **6.24** à hauteur de 3% (12%) et 13% (54%) respectivement.

✓ Résultats obtenus dans le cas de **6.13**

Lorsque **6.13** est mis en réaction, aucune réaction de cyclisation de l'intermédiaire réactionnel n'est cette fois ci observée. Cependant aucun composé résultant de la condensation de type Knovenagel de **6.13** sur le *p*-tolualdéhyde n'est également obtenu. Seul **6.25** (r= 65%), résultant de l'addition de **6.13** sur l'intermédiaire réactionnel est isolé (figure 6-15).

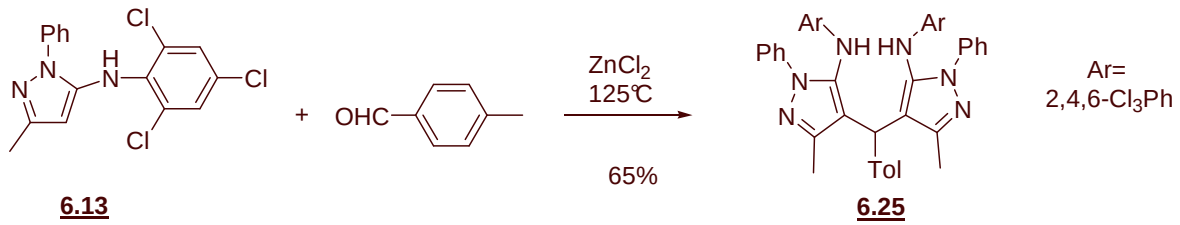


Figure 6- 15 : Mise en réaction de 6.13

1.5. Conclusion et Perspectives

Nous ne sommes pas parvenus au cours de cette étude à synthétiser les agents de 3ème génération que nous désirions. Une des causes à cela est la grande réactivité de l'intermédiaire **6.26** qui est consommé au cours de réactions d'additions inter ou intra-moléculaires (figure 6-16).

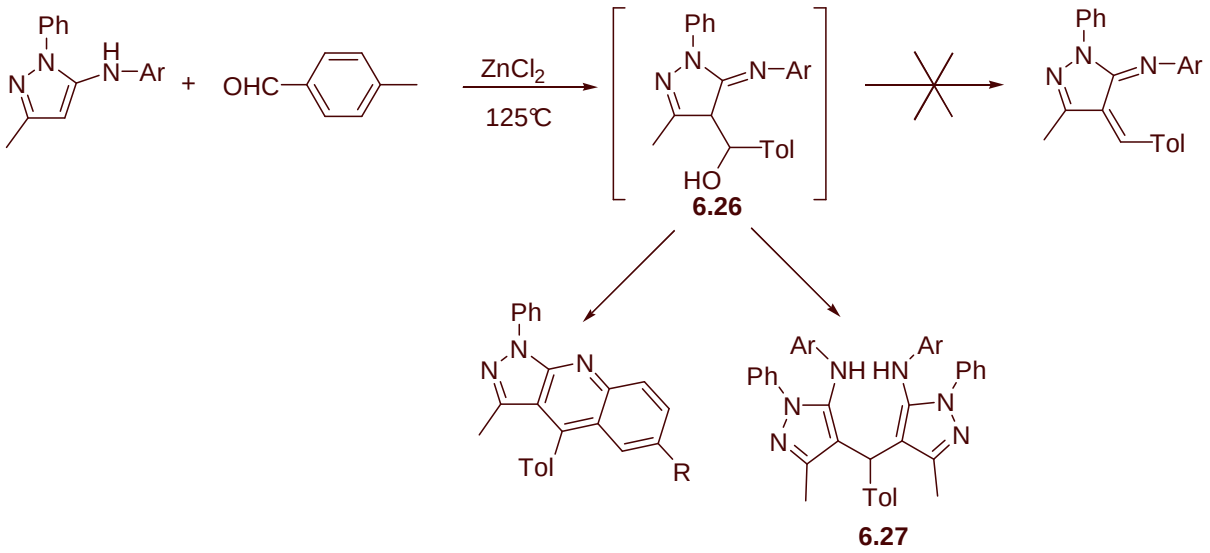


Figure 6- 16 : Réactivité de l'intermédiaire 6.26

Nous avons trouvé des méthodes permettant de limiter ou d'empêcher les réactions de type intramoléculaires. Cependant, à ce jour, aucune méthode ne nous a permis d'éliminer les réactions d'addition intermoléculaires.

Cependant, les composés du type **6.27** provenant de l'addition intermoléculaire de l'aminopyrazole de départ sur **6.26** peuvent devenir des substrats particulièrement intéressants. En effet, ceux-ci devraient être facilement oxydables. Il serait alors possible de piéger le diradical formé par les radicaux provenant de la dissociation d'un diazo et ainsi obtenir un nouveau composé du type **6.28** (figure 6-17).

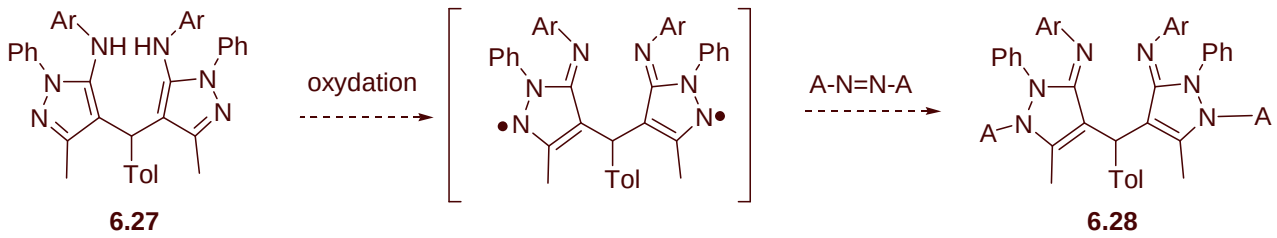


Figure 6- 17 : Une possibilité d'utilisation de 6.27

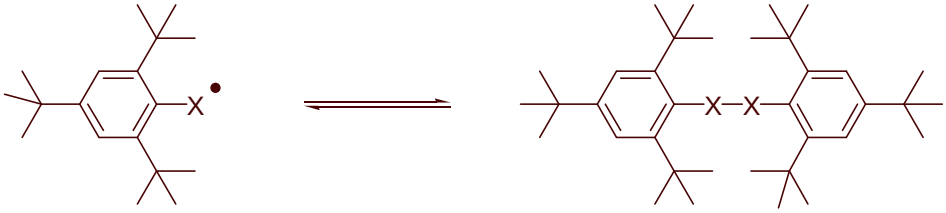
Si la rupture des liaisons N-A de **6.28** est possible, nous aurions alors synthétisé une molécule capable, d'une part, d'amorcer la polymérisation en libérant des radicaux A· et, d'autre part, de terminer (réversiblement ou non) deux chaînes polymères à la fois.

2. Synthèse d'aryles sulfones

2.1. Description

Devant les résultats intéressants obtenus avec les radicaux dihydro-pyrazolones, nous avons cherché à déterminer si d'autres radicaux persistants pouvaient donner d'aussi bons, voire de meilleurs, résultats.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux travaux de Ingold [144] relatifs aux cinétiques de dimérisation de quatre radicaux du type **6.29** (figure 6-18).



6.29

X= CH_2, NH, S, O

Figure 6- 18 : Etude réalisée par Ingold

Cette étude a montré que

- ✓ lorsque X=CH_2, le radical n'était pas persistant.
- ✓ lorsque X=O, aucune dimérisation n'est observée que ce soit à température ambiante ou à –100°C.
- ✓ lorsque X=NH et S, il existe, à température ambiante, un équilibre entre les formes dimèriques et radicalaires.

Ce caractère persistant ou semi-persistant des radicaux **6.29** pour lesquels X= NH, S et O est causé d'une part par l'énorme gêne stérique générée par les deux groupements *tert*-butyles en *ortho* de X et d'autre part par la fragilité des liaisons X-X en général.

Ces résultats nous ont d'autant plus intéressés que le radical **6.29** n'est pas délocalisé sur d'autres sites accessibles que X. En employant un tel radical, nous ne devrions donc pas être gênés par des phénomènes d'isomérisation comme cela était le cas avec les radicaux dihydro-pyrazolones.

Dès lors, nous avons décidé de synthétiser des agents du type **6.30** (figure 6-19).

Le principe de ces agents reste le même que précédemment : la rupture homolytique de la liaison X-A doit permettre de libérer un radical A$^{\cdot}$ capable d'amorcer la polymérisation et le radical persistant **6.29**.

[144] Griller, D.; Barclay, L.; Ingold, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 6151-6154.

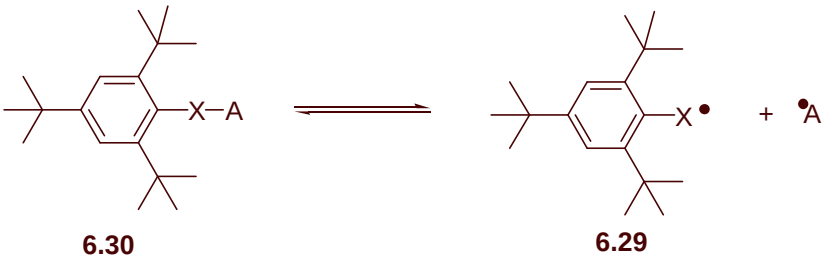


Figure 6- 19 : Fragmentation de 6.30

Nous avons choisi de travailler avec un groupement X= SO_2 afin d'augmenter la stabilité du radical **6.29** et de déplacer ainsi l'équilibre vers la formation des espèces radicalaires.
De même que lors de l'étude des structures dihydro-pyrazolones, nous devions utiliser un groupement A encombré et capable d'amorcer la polymérisation radicalaire : notre choix s'est porté sur le groupement isobutyronitrile.

2.2. Synthèse

2.2.1. Aspect rétrosynthétique

Nous envisagions de synthétiser le composé **6.33** par double méthylation de l'aryle sulfone **6.32**. Celle-ci proviendrait de l'oxydation du sulfure **6.31**. Ce dernier serait, quant à lui, obtenu par sulfurisation puis alkylation du 1-bromo-2,4,6-tri-*tert*-butylbenzene commercial (figure 6-20).

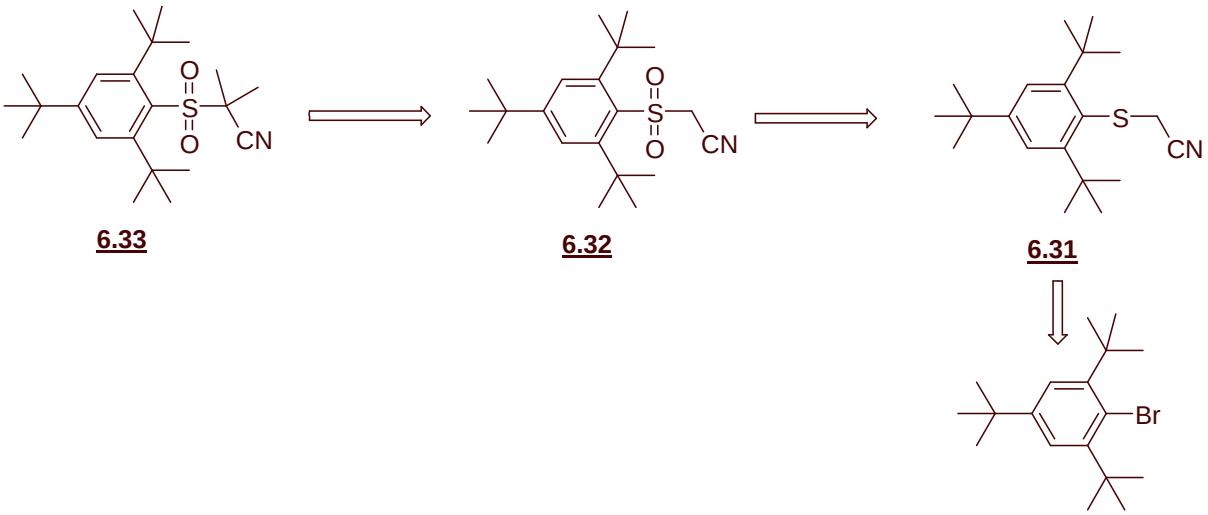


Figure 6- 20 : Rétrosynthèse envisagée pour obtenir 6.33

Il est intéressant de remarquer que, cette fois-ci, la dernière étape de la synthèse sera de type ionique et qu'elle pourra être réalisée à faible température. Ainsi, même si **6.33** est très sensible à la chaleur, nous devrions être en mesure de l'isoler.

2.2.2. Synthèse de **6.31**

La conversion du 1-bromo-2,4,6-tri-*tert*-butylbenzene en analogue soufré a été réalisée conformément à la littérature[145] via la formation du Grignard suivie de son addition sur du soufre. Un mélange comprenant entre autre le thiol et le disulfure **6.34** est alors obtenu. Etant peu disposée à manipuler ce thiol, l'ensemble a dans un premier temps été oxydé par l'hexacyanoferrate de potassium (III) en milieu alcalin afin d'isoler le disulfure **6.34** (figure 6-21).

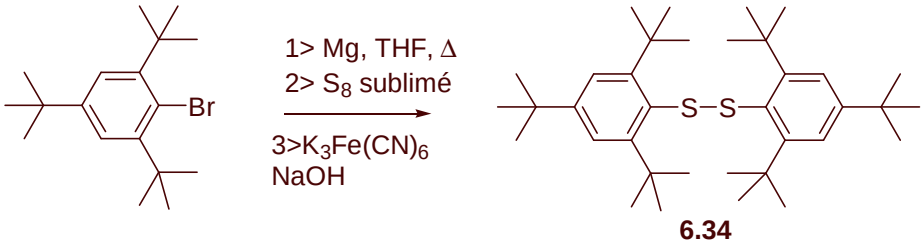


Figure 6- 21 : Synthèse du disulfure 6.34

Les résultats alors obtenus se sont révélés peu reproductibles du fait de la fragilité de **6.34** qui se fragmente à température ambiante et sous l'action de la lumière.

Dès lors, nous avons décidé de réduire à l'hydrure de lithium et d'aluminium le mélange obtenu après piégeage du Grignard par le soufre (figure 6-22). Le thiol **6.35** est alors isolé puis immédiatement remis en réaction dans l'acétone en présence de chloroacétonitrile et de carbonate de sodium. Le composé **6.31** est finalement obtenu avec un rendement de 50% sur l'ensemble de ces étapes.

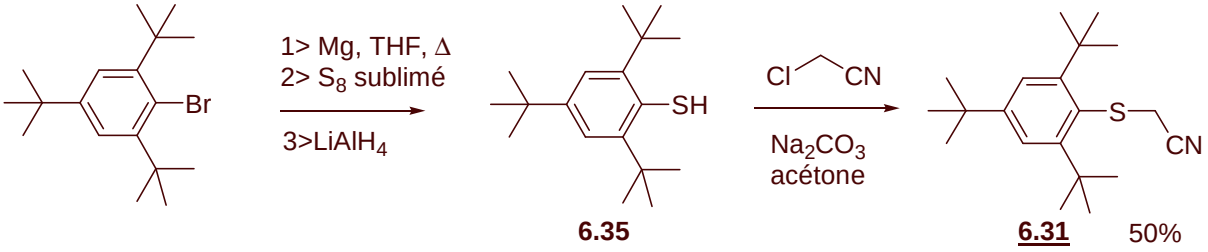


Figure 6- 22 : Synthèse de 6.31

[145] Rundel, W. *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 2956-2962.

2.2.3. Oxydation de **6.31**

La deuxième étape de cette synthèse consiste à oxyder l'atome de soufre de **6.31** en sulfone **6.32** (figure 6-23).

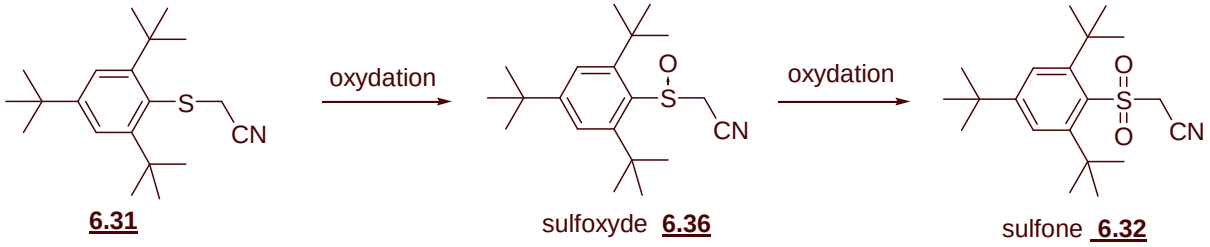


Figure 6- 23 : Oxydation de 6.31 en 6.32

Plusieurs modes opératoires ont été testés. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

Mode opératoire	Résultat obtenu
O_3 (10 min), $CHCl_3$ Concentration faible en O_3	Conversion faible Traces de sulfones
O_3 (10 min), CCl_4 Forte concentration en O_3	Dégradation totale de **6.31** Absence de sulfone et de sulfoxyde
$KMnO_4$, AcOH-H_2O 25°C, 15h	Obtention unique du sulfoxyde **6.36**
H_2O_2, AcOH 60°C, 2h	Obtention unique du sulfoxyde **6.36**
H_2O_2, AcOH 60°C, 1 semaine	Mélange 2/1 de sulfoxyde **6.36** et de sulfone **6.32** Rendement en **6.32**= 20%
H_2O_2, AcOH 60°C, 2 semaines	Obtention unique du sulfoxyde **6.36**. Présence de nombreux produits provenant de la dégradation de **6.32**.

Le meilleur mode opératoire que nous ayons mis en œuvre, permet de synthétiser la sulfone **6.32** avec un rendement de seulement 20% après une semaine de chauffage de **6.31** dans l'acide acétique et en présence de peroxyde d'hydrogène. La difficulté que nous rencontrons à oxyder le sulfoxyde **6.36** ainsi que la fragilité de la sulfone obtenue rendent compte du fort niveau d'encombrement de l'atome de soufre dans cette molécule.

2.2.4. Synthèse de **6.33** et tests de fragmentation

Pour finir, **6.32** est traité à l'hydrure de sodium. L'anion formé attaque l'iodure de méthyle pour donner **6.33** avec un rendement de 62% (figure 6-24).

6.32 **6.33**

Figure 6- 24 : Synthèse de 6.33

Afin de mettre en évidence une éventuelle fragmentation du composé **6.33**, il a été solubilisé dans du 1-décène soigneusement dégazé. Le mélange est ensuite chauffé de 60°C à 140°C par palier de 20°C, sous atmosphère inerte. A des températures inférieures à 120°C, aucun produit d'addition de **6.33** sur le 1-decène n'est mis en évidence. A 140°C, nous observons la décomposition complète de **6.33**. Là encore, aucun composé ne résultant de l'addition de **6.33** sur le 1-décène n'a été détecté.

2.3. Conclusion

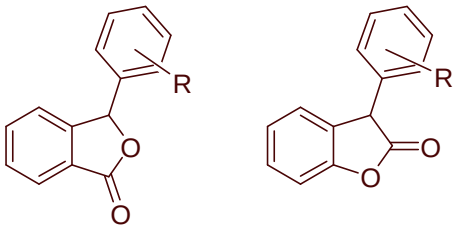
Au cours de cette partie, nous nous sommes attachés à synthétiser une structure du type 2,4,6-tri-*tert*-butylbenzylsulfone car le caractère persistant des radicaux alors obtenus nous intéressait particulièrement. La synthèse de **6.33** s'est révélée plus difficile que prévue notamment au cours de l'étape d'oxydation du sulfure en sulfone car l'encombrement stérique généré par les groupements *tert*-butyles limite la réactivité de l'atome de soufre. **6.33** a cependant pu être synthétisé et son aptitude à fragmenter a pu être testée. A la vue du résultat obtenu, il semblerait que la présence des groupements *tert*-butyles ne fragilisent pas que la liaison SO_2-A mais l'ensemble de la structure ce qui provoque sa totale décomposition sous l'effet de le chaleur.

Dès lors, nous avons décidé de stopper à ce stade l'étude de ce type de composés et notre attention s'est alors portée sur les benzofuranones.

3. Synthèse de benzofuranones

3.1. Description

Nous nous sommes intéressés aux propriétés de deux types de benzofuranones : les isobenzofuran-3-ones et les benzofuran-2-ones (figure 6-25).



isobenzofuran-3-one benzofuran-2-one

Figure 6- 25 : Structure des isobenzofuran-3-ones et des benzofuran-2-ones

L'étude RPE de la dissociation des bis(isobenzofuran)-3,3'-diones a été réalisée par Kruppa.[146] Il a notamment cherché à connaître l'effet des substituants R portés par l'aromatique sur la fragmentation du dimère (figure 6-26).

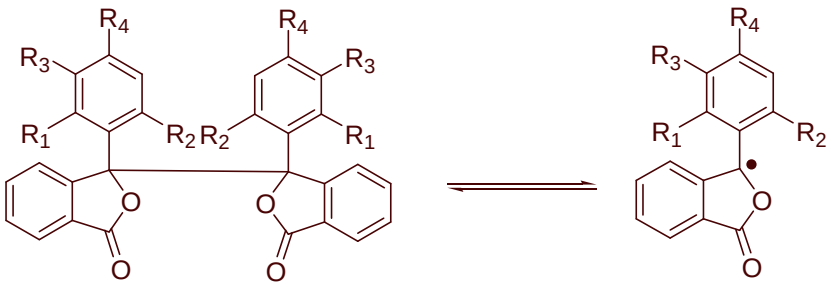


Figure 6- 26 : Dissociation des bis(isobenzofuran)-3,3'-diones effectée par Kruppa

Les résultats obtenus par Kruppa sont présentés dans le tableau suivant.

[146] Kruppa, G.; Hug, P.; Liegard, A.; Rist, G. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 1821-1831 et références citées.

Nom	Structure	Température [147] de dissociation
6.37	R_1= R_2= R_3= H R_4= Me	> 200°C
6.38	R_1= R_2= H R_3= R_4= Me	180°C
6.39	R_3= H R_1= R_2= R_4= Me	-25°C
6.40	R_3= H R_1= R_2= Me R_4= *t*Bu	-35°C

Nous remarquons qu'il suffit d'encombrer légèrement (par des groupements méthyles) les positions 1 et 2 de l'aromatique des dimères pour obtenir d'excellents précurseurs de radicaux persistants alors que leur homologue sans groupement méthyle (**6.37**) ne l'est absolument pas.

L'étude de la dissociation des bis(benzofuran)-2,2'-diones a, quant à elle, été initiée par Ofenberg[148] dans les années 1970 puis reprise plus récemment par l'équipe de Scaiano.[149]
On y apprend notamment que le dimère **6.41** se dissocie à partir de 70°C (figure 6-27).

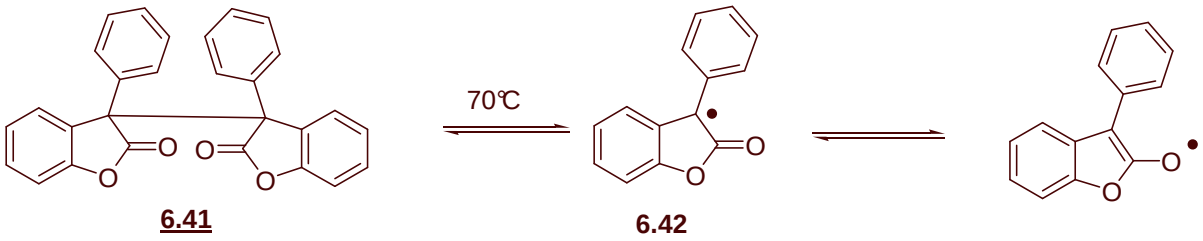


Figure 6- 27 : Dissociation étudiée par Ofenberg

Si nous comparons à présent les résultats obtenus par Kruppa avec ceux d'Ofenberg, nous remarquons que les radicaux benzofuran-2-ones possèdent à priori un bien meilleur caractère persistant que les radicaux isobenzofuran-3-ones puisque **6.37** se dissocie au delà de 200°C

[147] Les valeurs indiquées sont les températures auxquelles la dissociation des dimères a été détectée par RPE.
[148] Karfilou, P.; Catteau, J.P.; Lablache-Combier, A.; Ofenberg, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1977**, 1545-1548.
[149] Frenette, M.; Aliaga, C.; Font-Sanchis, E.; Scaiano, J.C. *Org .Lett.*, **2004**, *7*, 15, 2579-2582 et références citées.

alors que **6.41** se dissocie dès 70°C. Ce phénomène est du à la plus grande stabilité du radical **6.42** du fait de sa délocalisation partielle sur la fonction carbonyle.

Dès lors, il nous semblait intéressant de déterminer l'effet de tels radicaux sur la polymérisation radicalaire. Dans ce but, nous avons cherché à synthétiser des agents du type **6.43** et **6.44** (figure 6-28).

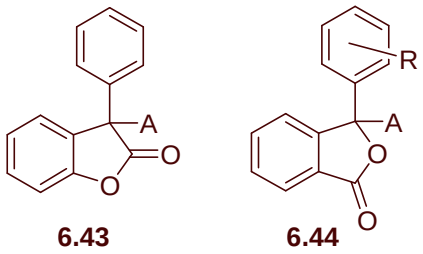


Figure 6- 28 : Structure des agents que nous souhaitons synthétiser

3.2. Synthèse des agents possédant un noyau benzofuran-2-one

3.2.1. Aspect rétrosynthétique

Nous envisageons de synthétiser des structures du type **6.43** par recombinaison des radicaux produits par dissociation du dimère **6.41** avec ceux provenant d'un diazo. **6.41** serait obtenu par oxydation de **6.45** qui serait, quant à lui, synthétisé par condensation du phénol sur l'acide mandélique (figure 6-29).

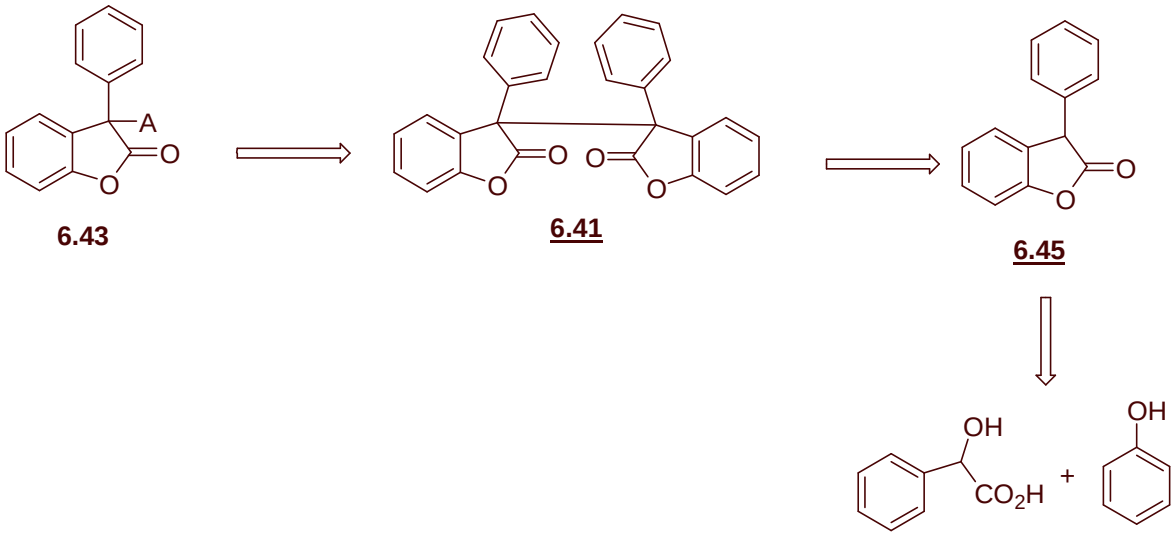


Figure 6- 29 : Rétrosynthèse envisagée pour obtenir les agents du type 6.43

3.2.2. Synthèse

Les composés **6.45** et **6.41** ont été synthétisés conformément aux données de la littérature [150] : **6.45** a été obtenu par condensation puis cyclisation du phénol sur l'acide mandélique en milieu acide sulfurique concentré. Par la suite, il est traité dans l'éther par un excès de sodium métallique. L'anion alors obtenu est oxydé par le diiode en une espèce radicalaire qui dimérise, produisant **6.41** (figure 6-30).

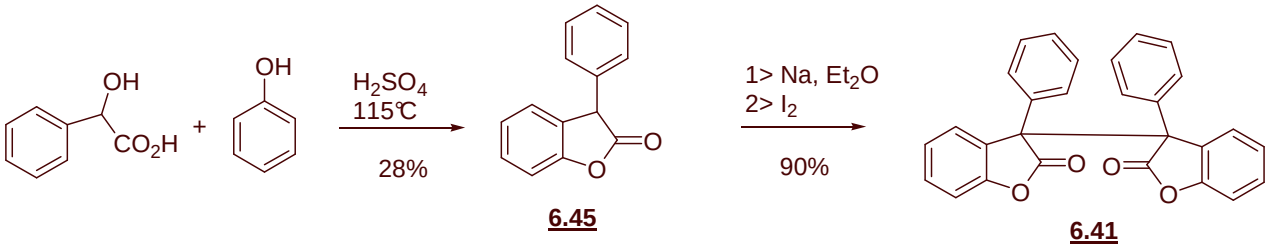


Figure 6- 30 : Synthèse de 6.41

Par la suite, **6.41** est chauffé au dessus de 70°C dans du xylène (ou du toluène) préalablement dégazé, en présence d'un diazo (figure 6-31). Dès le début de la réaction, la solution se colore en bleu, couleur caractéristique des radicaux benzofuran-2-ones. Cette coloration disparaît peu à peu au cours de l'addition du diazo.

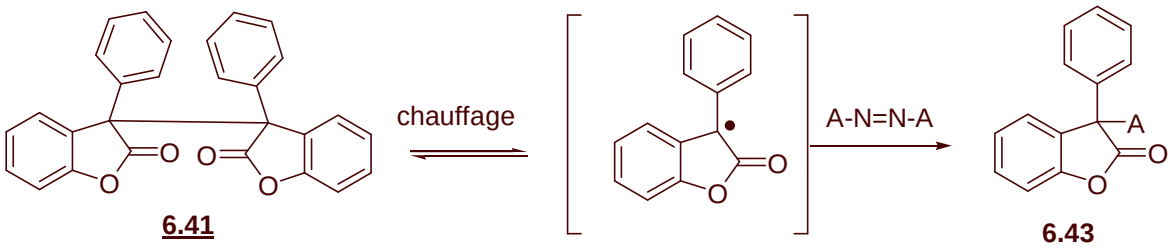
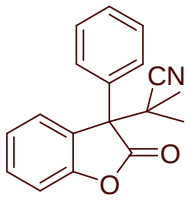
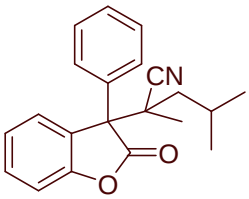


Figure 6- 31 : Synthèse de 6.43

Deux composés **6.43** ont été synthétisés au moyen de ce protocole. Ils sont représentés dans le tableau suivant :

[150] Padwa, A.; Dehm, D.; Oine, T.; Lee, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1837 et Karfilou, P.; Catteau, J.P.; Lablache-Combier, A.; Ofenberg, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1977**, 1545-1548.

Nom	Structure	Rendement (%)
6.46		63%
6.47		82%

3.2.3. Tests de fragmentation

Une fois la synthèse des composés **6.46** et **6.47** effectuée, nous avons désiré mettre en évidence une éventuelle fragmentation des liaisons C-A de ces structures à l'aide de deux méthodes :

- ✓ la première consiste à chauffer **6.46** (puis **6.47**) en présence d'ACCN au reflux du toluène. La fragmentation de la liaison C-A serait mise en évidence par la formation d'un composé de structure **6.48** provenant de la recombinaison du radical persistant avec le radical cyclohexanecarbonitrile généré par dissociation de l'ACCN (figure 6-32).

6.48

Figure 6- 32 : Mise en évidence de la fragmentation par recombinaison avec les radicaux générés par l'ACCN

Malheureusement, dans chacun des cas, le produit de départ a été récupéré inchangé.

- ✓ La seconde consiste à chauffer, de 80 à 140°C, **6.46** (puis **6.47**) en solution dans le 1-décène. La fragmentation de la liaison C-A serait mise en évidence par la formation d'un composé provenant de l'addition de **6.46** (ou **6.47**) sur l'oléfine. Là encore, dans chacun des cas, le produit de départ a été totalement récupéré.

3.2.4. Conclusion

Au cours de cette étude, nous sommes parvenus à synthétiser deux composés possédant la structure désirée. Cependant ils se sont révélés trop stables pour fragmenter. Une méthode simple pour favoriser la dissociation de telles molécules serait de substituer les positions *ortho* du noyau aromatique par des groupements méthyles (figure 6.33).

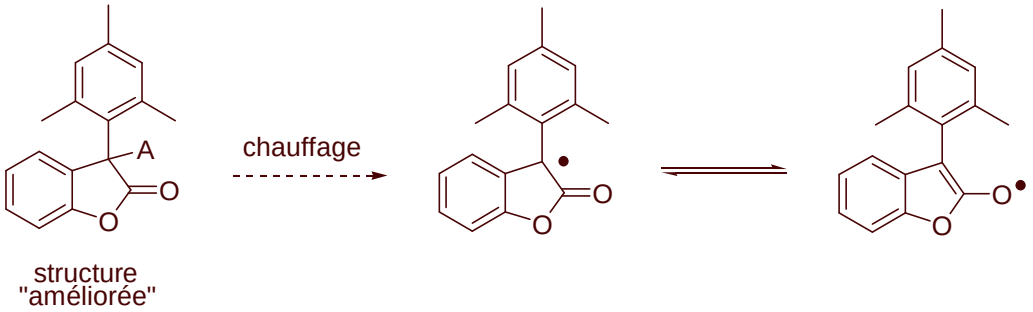


Figure 6- 33 : Amélioration pouvant être apportée pour favoriser la dissociation de ce type d'agents

Nous n'avons cependant pas mis en oeuvre cette modification car nous craignions qu'en encombrant trop cette partie de la molécule, nous favorisions la délocalisation du radical sur l'atome d'oxygène. Nous risquerions alors de nous retrouver avec les mêmes problèmes que ceux rencontrés lors de l'utilisation des agents de 2ème génération. Nous avons donc décidé de suspendre là notre étude des benzofuran-2-ones et de débuter l'étude des isobenzofuran-3-ones.

3.3. Synthèse des agents possédant un noyau isobenzofuran-3-one

En nous référant aux travaux de Kruppa, nous nous sommes intéressés plus particulièrement à l'étude de deux radicaux isobenzofuran-3-ones (figure 6-34). Le premier, **6.48**, possède deux groupements méthyles en *ortho* de la benzofuranone ce qui le rend extrêmement persistant (le dimère correspondant se dissocie à –25°C). Le second, **6.49**, ne possède qu'un groupement méthyle en *ortho*. Il devrait donc posséder un caractère persistant moins prononcé que **6.48** mais devrait être plus facilement manipulable.

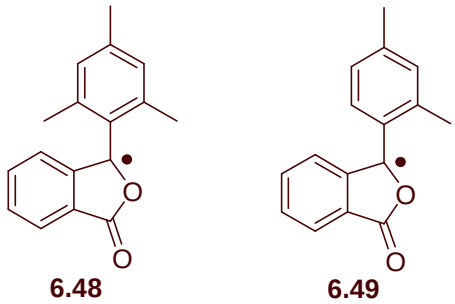


Figure 6- 34 : Radicaux isobenzofuran-3-ones étudiés

3.3.1. Aspect rétrosynthétique

Nous envisageons de synthétiser des structures du type **6.44** par recombinaison des radicaux produits par dissociation du dimère **6.50** avec ceux provenant d'un diazo. **6.50** serait obtenu par réduction de **6.51** qui, quant à lui, résulterait de la condensation sur lui-même d'un acide benzoique **6.52**. Dans les cas où ce dernier n'est pas commercial, il serait synthétisé via une réaction de type Friedel et Crafts entre l'anhydride phtalique et un noyau benzénique diversement substitué (figure 6-35).

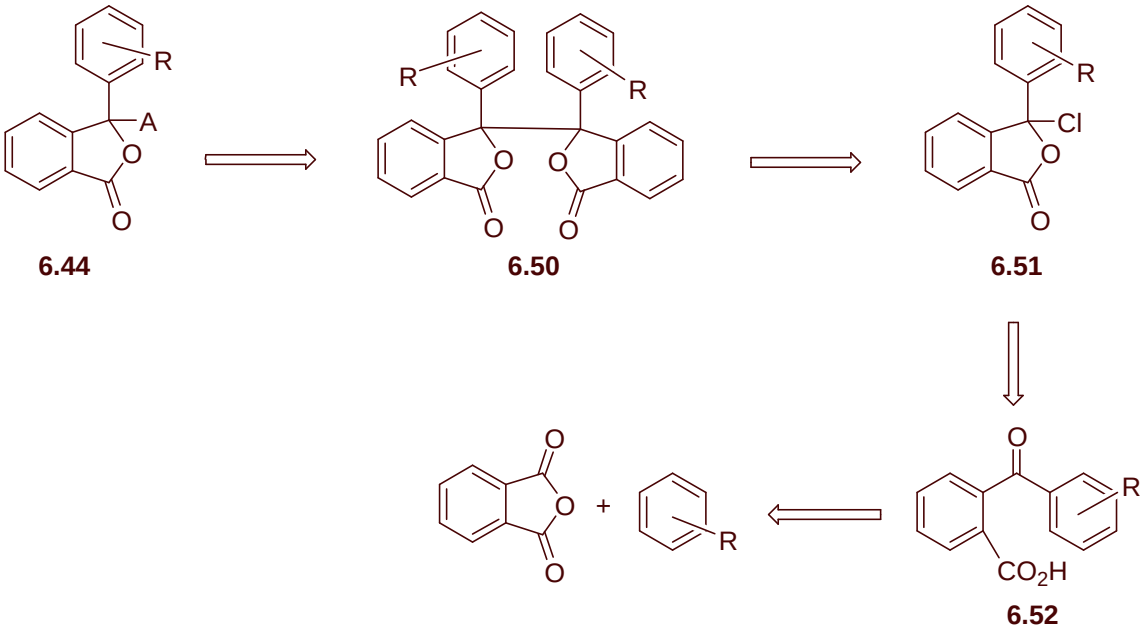


Figure 6- 35 : Rétrosynthèse envisagée pour obtenir 6.44

3.3.2. Synthèse

✓ Synthèse des structures **6.51**

Conformément à la littérature,[151] les acides benzoïques **6.53** et **6.54** ont été obtenus par une condensation de l'anhydride phtalique sur respectivement le *m*-xylène et le mésitylène, en présence de chlorure d'aluminium (III). Mis en solution dans le chlorure de thionyle, les acides benzoïques cyclisent pour donner les chloroisobenzofuranones **6.55**, **6.56** et **6.57** (figure 6-36). Aucun rendement n'est mentionné pour cette dernière étape car les composés obtenus se sont révélés extrêmement sensibles. Toute tentative de recristallisation a abouti à leur hydrolyse qui redonne l'acide benzoïque de départ.

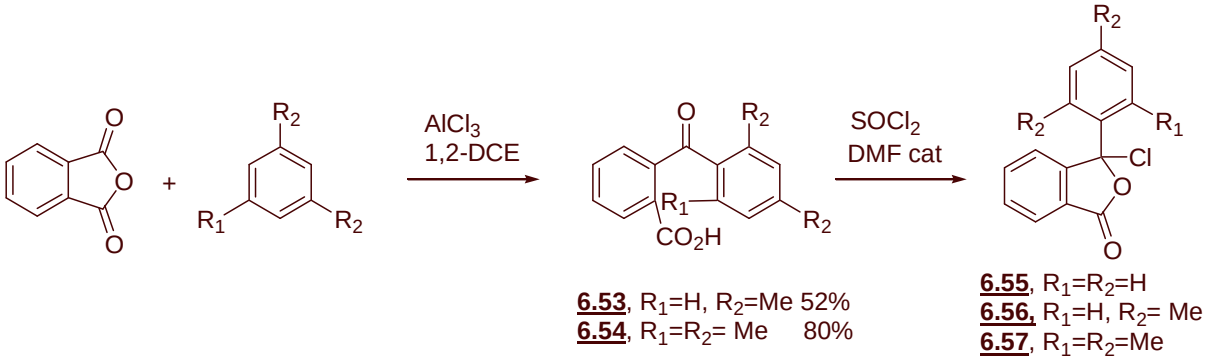


Figure 6- 36 : Obtention des noyaux isobenzofuran-3-ones

✓ Etape de dimérisation

Les chloroisobenzofuranones ont par la suite été traitées par de l'iodure de sodium dans l'acétone. Le diiode formé est ensuite détruit par ajout d'une solution aqueuse de métabisulfite de sodium. Cet ajout d'eau provoque la précipitation des dimères qui sont récupérés par filtration sur Büchner (figure 6-37).

[151] Baddeley, G.; Holtz, G.; Makar, S.M. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2415 et Kruppa, G.; Hug, P.; Liegard, A.; Rist, G. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 1821.

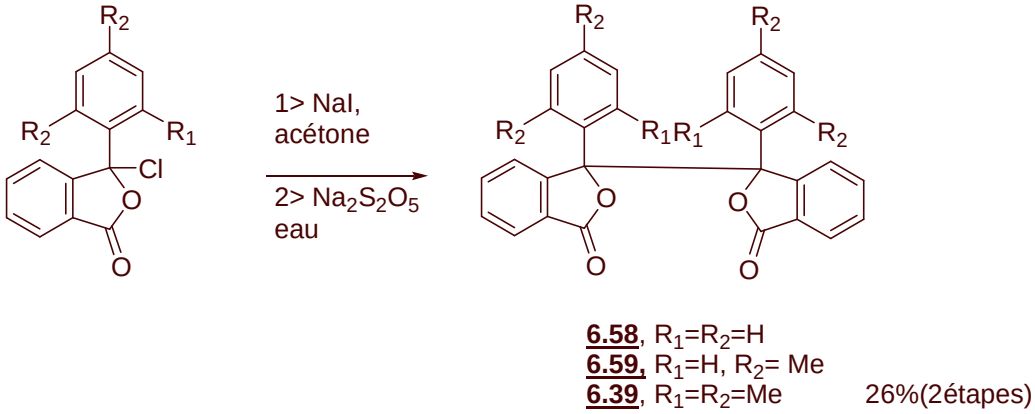


Figure 6- 37 : Synthèse des dimères

Cette réaction s'est révélée particulièrement difficile à mettre en œuvre dans le cas des composés **6.59** et **6.39** du fait de la sensibilité du composé de départ à toutes traces d'eau et de la sensibilité du produit d'arrivée à toutes traces de dioxygène. Il est impératif, pour pouvoir isoler le dimère, de travailler sous atmosphère inerte et avec des solvants dégazés.

Il faut de plus remarquer qu'il est impossible d'extraire le dimère du milieu réactionnel s'il ne précipite pas. Nous avons eu beaucoup de mal à reproduire les conditions permettant une relativement bonne précipitation du dimère.

- ✓ Etape d'addition radicalaire

Une fois les dimères **6.39** et **6.59** synthétisés, ils ont été chauffés en présence d'AIBN afin d'isoler le produit provenant de la recombinaison des radicaux isobenzofuranones et isobutyronitriles (figure 6.38).

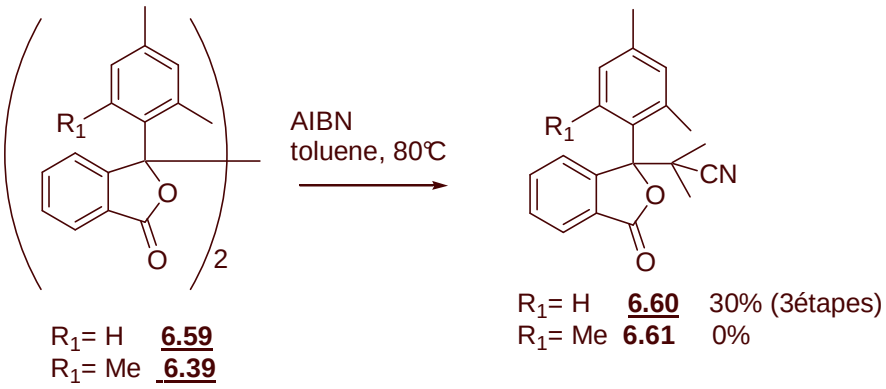


Figure 6- 38 : Synthèse de 6.60

Dans le cas de **6.59**, l'adduit **6.60** a pu être obtenu avec un rendement de 30% sur 3 étapes.

Lorsque **6.39** est traité dans les mêmes conditions une coloration rouge intense du milieu réactionnel se produit, révélateur de la formation de radicaux isobenzofuranones dont c'est la couleur caractéristique. Cependant, à l'issu de la réaction, un mélange complexe de composés est obtenu qui ne semble pas contenir le produit **6.61**. Une explication possible à cela est qu'à 80°C, température de la réaction, l'adduit formé ne soit pas suffisamment stable et fragmente. Nous avons alors décidé de poursuivre l'étude de cette structure sous sa forme dimèrique.

3.3.3. Essais d'addition sur des oléfines

Dans un premier temps, nous avons désiré mettre en évidence une éventuelle fragmentation des liaisons C-A de **6.60** en le chauffant graduellement de 80 à 140°C dans le 1-décène. Tout au long de cette réaction, aucune coloration rouge, révélatrice de la libération de radicaux isobenzofuranones, n'est observée. De plus, l'analyse en fin de réaction du milieu réactionnel témoigne de l'absence de composés résultant de l'addition radicalaire de **6.60** sur l'oléfine : la quasi totalité du composé de départ a été récupérée. **6.60** n'est donc pas capable de fragmenter dans la gamme de température étudiée.

Nous nous sommes ensuite tournés vers **6.39** et nous avons cherché à déterminer quel était son comportement face à des oléfines. Nous nous sommes pour cela appuyés sur les travaux de Bhatt[152] qui était parvenu à synthétiser un polyacrylonitrile en effectuant la synthèse des bis(isobenzofuran)-diones en présence d'acrylonitrile (figure 6-39).

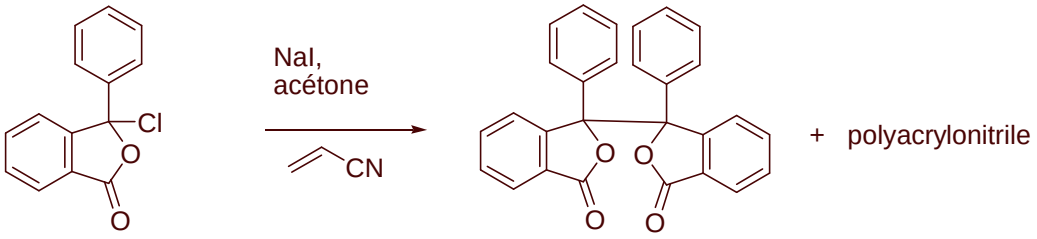


Figure 6- 39 : Synthèse de polyacrylonitriles par Bhatt

[152] Bhatt, M.; Ravindranathan, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1973**, 1158-1166.

Dès lors, nous avons voulu savoir s'il était possible d'obtenir un polyacrylate en chauffant **6.39** à 40°C dans le toluène en présence d'acrylate de méthyle (figure 6-40).

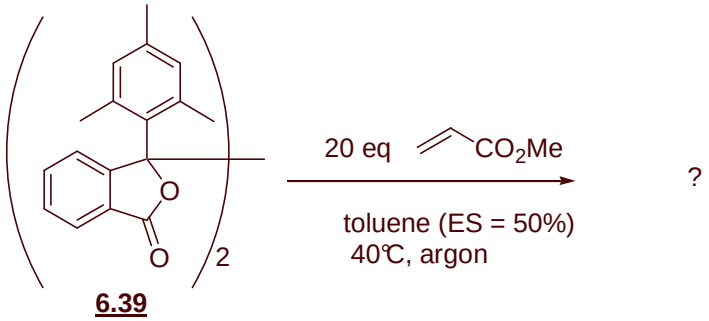


Figure 6- 40 : Essai de polymérisation de l'acrylate de méthyle par 6.39

Lorsque la solution contenant **6.39** est chauffé à 40°C, une coloration rouge du milieu réactionnel apparaît. Après 20 minutes de chauffage, cette coloration disparaît. Le milieu réactionnel est alors concentré et analysé. Nous remarquons une conversion en acrylate de méthyle de 4.5% correspondant à la consommation d'un équivalent d'acrylate de méthyle. Il semblerait donc que **6.39** soit parvenu à s'additionner sur une molécule d'acrylate de méthyle bien qu'une incertitude demeure sur la structure exacte de cet adduit car il n'a pas pu être isolé.

3.3.4. Conclusion et perspectives

Au cours de ces travaux sur les benzofuranones, nous nous sommes intéressés au comportement des deux dimères **6.59** et **6.39** (figure 6-41).

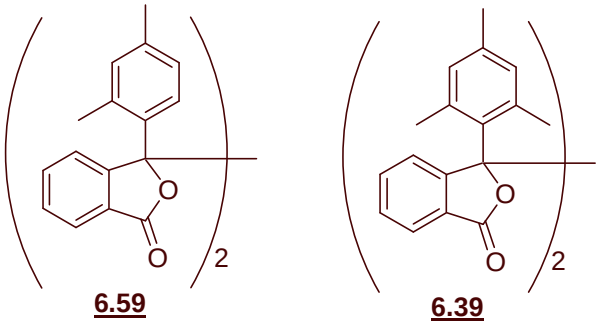


Figure 6- 41 : Structure des deux dimères étudiés

Les résultats obtenus avec **6.59** sont peu encourageants : sa dissociation à 80°C a permis d'isoler un adduit **6.60** en présence d'AIBN, cependant celui-ci est incapable de se fragmenter dans la gamme de température étudiée.

6.39 semble, quant à lui, posséder des propriétés bien plus intéressantes.
Dans un premier temps, nous avons observé à 80°C la dissociation de ce dimère. Cependant, aucun adduit résultant de l'addition du radical isobenzofuranone sur le radical isobutyronitrile n'a été isolé. Cela semble prouver que l'adduit en question fragmente à une température inférieure à 80°C. Ce résultat est très encourageant car *il nous permet d'envisager une éventuelle réversibilité de l'addition du radical isobenzofuranone sur une chaîne méthacrylique*.
De plus, **6.39** chauffé 20 min à 40°C dans l'acrylate de méthyle conduit à la consommation d'un équivalent d'oléfine. Ce résultat nous montre qu'*un transfert du noyau isobenzofuranone sur une chaîne acrylate est possible*. La conversion est cependant faible parce que nous travaillions à 40°C, température suffisante pour dissocier le dimère mais pas pour dissocier le complexe polymère-isobenzofuranone. Il faut de plus remarquer qu'aucun amorceur de polymérisation n'avait alors été utilisé.
Nous pensons donc, à la vue de ces résultats, que **6.39** est un bon candidat au contrôle de la polymérisation radicalaire. Dès lors, il serait intéressant d'étudier en détail la polymérisation d'un certain nombre de monomères, dont le méthacrylate de méthyle, en présence de ce dimère et d'un amorceur de polymérisation tel que l'AIBN.

Conclusion générale

Conclusion générale

Le manuscrit que vous venez de lire regroupe les résultats obtenus à l'issue de trois études menées au laboratoire. Les deux premières sont relativement courtes. Elles permettent d'illustrer la réactivité des radicaux libres et quelques uns de leurs modes d'utilisation dans la synthèse des petites molécules. La troisième constitue le cœur de mes travaux de thèse. Il s'agit de l'étude complète de nouveaux agents modérateurs de la polymérisation radicalaire.

Revoyons, à présent, plus en détail les résultats obtenus dans chacune de ces parties.

La première concerne le développement d'une nouvelle voie d'accès à des hétérocycles azotés. Cette synthèse est basée sur deux étapes : l'addition radicalaire d'un xanthate, portant une fonction 1,2-dione, sur diverses oléfines suivie par la condensation de la fonction dione sur une diamine. Cette étude a permis de préparer des composés présentant un intérêt biologique certain. Nous pouvons notamment citer la synthèse de substrats de type pyrazine dont l'accès par voie ionique aurait été difficile. De plus, une nouvelle méthodologie permettant d'obtenir des composés de type imidazole**,** a été mise en évidence.

La seconde étude a été consacrée à la préparation d'un nouveau support soluble à l'aide du procédé MADIX. En effet, bien que la synthèse sur support soluble présente des avantages indéniables par rapport à la synthèse classique en solution ou à la synthèse sur support solide, elle demeure sous utilisée. Une raison a cela peut venir de l'absence, sur le marché, d'un support soluble efficace. Nous rapportons ici une voie d'accès facile et peu coûteuse à un tel support. Ce dernier présente un profil de solubilité idéal pour cette application et permet une grande flexibilité dans le mode d'accrochage des substrats. Cependant, la difficulté de décrochage du substrat en milieu acide constitue une limitation à l'utilisation de ce support. Une légère modification de l'agencement de ses substituants permettra de remédier facilement à ce problème.

La troisième étude porte sur le développement de nouveaux agents modérateurs de la polymérisation radicalaire.
Cette étude nous a amené dans un premier temps, à synthétiser une large gamme de composés originaux de type dihydro-pyrazolone qui n'avaient jusqu'alors jamais été étudiés dans le cadre de la polymérisation radicalaire.

Par la suite, la mise en place d'une étude modèle, en l'absence de monomère, nous a permis de mesurer l'aptitude à se dissocier de ces composés puis de sélectionner les meilleurs candidats.

Enfin, une étude poussée en polymérisation, des agents sélectionnés a permis de mieux comprendre leur mécanisme d'action : nous sommes vraisemblablement en présence d'un système de type initer original. Ce système de polymérisation n'est cependant pas vivant du fait de l'irréversibilité de l'addition du contre-radical dihydro-pyrazolone sur la chaîne polymère. Nous proposons de remédier à ce problème en travaillant à partir d'agents de structure proche (agent de 3ème génération), pour lesquels le noyau dihydro-pyrazolone a été remplacé par un noyau aminopyrazole.

Parallèlement à ces travaux, quelques études ont été effectuées sur des structures de type benzofuranone. Celles-ci ont révélé que le dimère bis(triméthylphenyl-isobenzofuranone) générait des radicaux particulièrement persistants et susceptibles de s'additionner sur des chaînes acrylates. Ces premiers résultats nous mènent à penser que cette molécule pourrait servir d'agent de contrôle de la polymérisation radicalaire.

Partie expérimentale

SOMMAIRE

1. Généralités

1.1. Abréviations

1.1.1. Unités

°C	Degré Celsius
µL	Microlitre
cm	Centimètre
g	Gramme
h	Heure
Hz	Hertz
m/z	Unité de masse par charge élémentaire
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
mL	Millilitre
mmol	Millimole
N	Concentration (en $mol.L^{-1}$)
ppm	Partie par million

1.1.2. Groupements chimiques

Ac	Acétyle
ACCN	α,α'-Azo-bis-(cyclohexanecarbonitrile)
AIBN	α,α'-Azo-bis-(isobutyronitrile)
Ar	Aryle
Boc	*tert*-Butoxycarbonyle (*t*BuOC(O)-)
DLP	Péroxyde de Lauroyle
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
Et	Ethyle
HMPA	Hexaméthylphosphoramide
Me	Méthyle
pet.ether	Ether de pétrole
Ph	Phényle

piv	Pivalate (*t*BuC(O)-)
THF	Tétrahydrofurane
*p*TsOH	Acide tosique
Vazo 52	2-(1-Cyano-1,3-dimethyl-butylazo)-2,4-dimethyl-pentanenitrile

1.1.3. Autres abréviations

δ	Déplacement chimique
υ	Nombre d'onde
cat.	Quantité catalytique
CHar	Carbone tertiaire aromatique
Car	Carbone quaternaire aromatique
Cq	Carbone quaternaire
d	Doublet
dd	Doublet dédoublé
dé	Doublet élargi
eq	Equivalent
Har	Hydrogène aromatique
HRMS	Spèctrométrie de masse haute résolution
IC	Ionisation chimique
IR	Infrarouge
M	Masse molaire (en $g.mol^{-1}$)
m	Multiplet
MS	Spectrométrie de masse basse résolution
q	Quadruplet
qui	Quintuplet
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
sé	Singulet élargi
t	Triplet
td	Triplet dédoublé

1.2. Purification des solvants et réactifs

Les réactifs sont utilisés sans purification supplémentaire. Leur pureté est vérifiée par RMN du proton.

Pour certaines réactions, l'utilisation de solvants distillés a été nécessaire. Cette purification supplémentaire est indiquée le cas échéant dans le mode opératoire de la réaction. Le dichlorométhane a été distillé sur hydrure de calcium, le diméthyleformaldéhyde et l'acétone sur sulfate de magnésium anhydre et enfin, l'éther diéthylique et le tétrahydrofurane sur sodium en présence de benzophénone.

1.3. Chromatographie

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de silice sur aluminium (60 F_{254}).

Les chromatographies flash sur gel de silice ont été réalisées avec de la silice SDS 60 A C.C. (0.040-0.063 mm).

1.4. Analyses et appareillages

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^{1}H) et du carbone (RMN ^{13}C) ont été réalisés sur un appareil Bruker AMX 400 (400 MHz/100Mz). Sauf indication contraire, les échantillons ont été mis en solution dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$) contenant une faible quantité de tétraméthylsilane (TMS).

RMN ^{1}H : les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport aux protons du tétraméthylsilane (δ = 0.00 ppm). Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz).

RMN ^{13}C : les spectres ont été enregistrés avec découplage des bruits des protons. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à la raie centrale du carbone de $CDCl_3$ (δ= 77.14 ppm). Les séquences JMOD ou DEPT nous ont permis de déterminer la parité du nombre de protons portés par les carbones.

Les spectres de masse basse résolution ont été réalisés sur un spectromètre Hewlett Packard HP 5989B en introduction directe selon la méthode d'ionisation chimique positive à l'ammoniaque (IC $+NH_3$). Les masses sont exprimées en unité de masse par charge

élémentaire (m/z). En plus, de la masse moléculaire du soluté ($[MH]^+$) et de la masse du soluté combiné à une molécule d'ammoniaque ($[MNH_4]^+$), il est possible de détecter, par cette méthode, des éléments provenant de la fragmentation du soluté sous l'effet de la chaleur. Ces éléments seront alors notés $[M-X]^{\cdot+}$ où X représente le fragment manquant.

Les spectres de masse haute résolution ont été réalisés sur un spectromètre de type JEOL JMS-GCmate II. Cette méthode permet de mesurer avec précision la masse exacte du soluté. Cependant, les solutés sont, quelques fois, trop fragiles et fragmentent au cours de leur injection dans le spectromètre. Dans ces cas, la masse indiquée sera celle du fragment qui aura pu être détecté.

Les spectres infrarouges (IR) ont été réalisés sur un appareil Perkin-Elmer FT 1600 à transformé de Fourier au moyen d'une cuve de chlorure de calcium. Sauf indication contraire, les échantillons ont été mis en solution dans le tétrachlorure de carbone. Les spectres sont réalisés en absorption et le nombre d'onde des bandes d'absorption est exprimé en cm^{-1}.

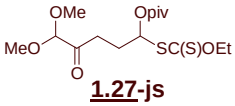
Les points de fusion ont été mesurés sur une platine chauffante (Reichert) sous microscope et ne sont pas corrigés.

Les microanalyses ont été réalisées par le service d'analyse du CNRS de l'ICSN à Gif-sur-Yvette.

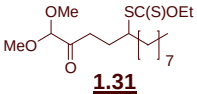
Les molécules ont été nommées selon la nomenclature IUPAC par le logiciel Autonom1.1 (Beilstein Institut) lorsque cela a été possible.

2. Récapitulatif des molécules citées dans la partie expérimentale

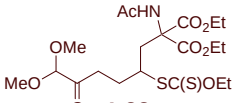
2.1. Chapitre 1



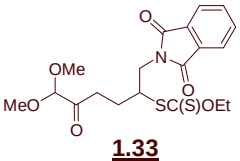
1.27-js



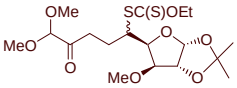
1.31



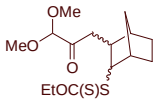
1.32



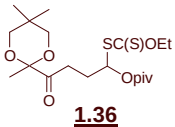
1.33



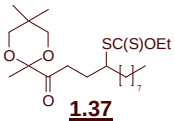
1.34 a-b



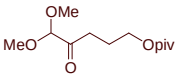
1.35



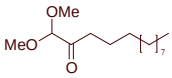
1.36



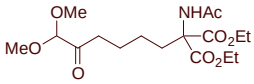
1.37



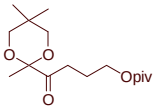
1.38



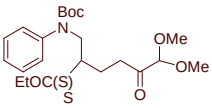
1.41



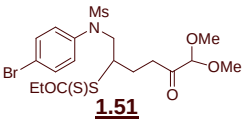
1.42



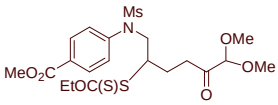
1.43



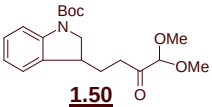
1.49



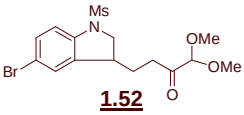
1.51



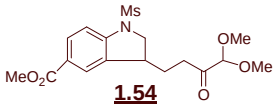
1.53



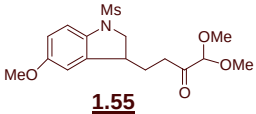
1.50



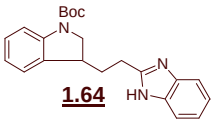
1.52



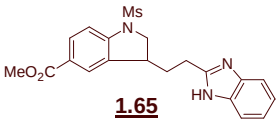
1.54



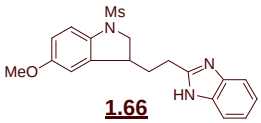
1.55



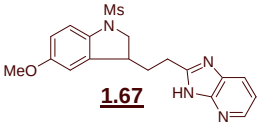
1.64



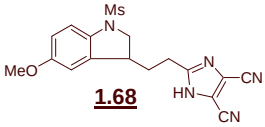
1.65



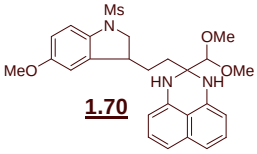
1.66



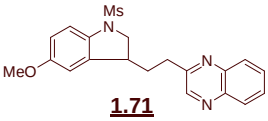
1.67



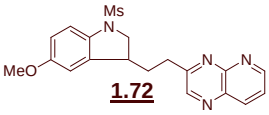
1.68



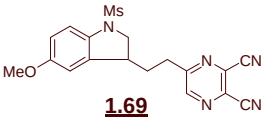
1.70



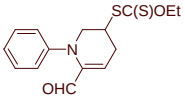
1.71



1.72

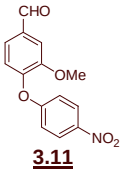


1.69

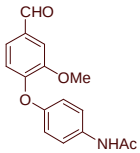


1.75

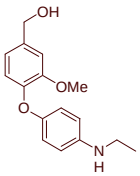
2.2. Chapitre 3



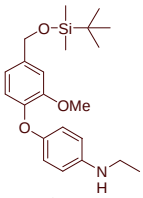
3.11



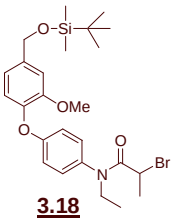
3.13



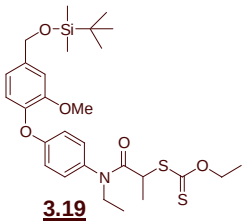
3.16



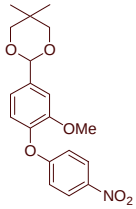
3.17



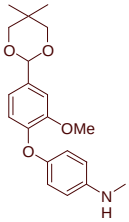
3.18



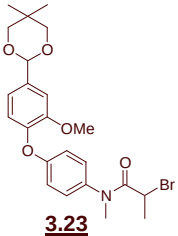
3.19



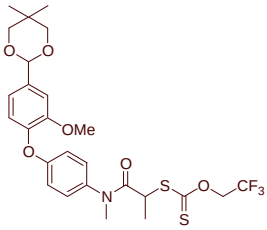
3.20



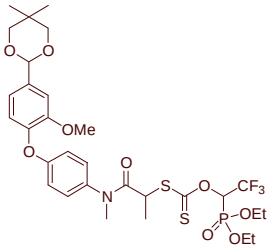
3.22



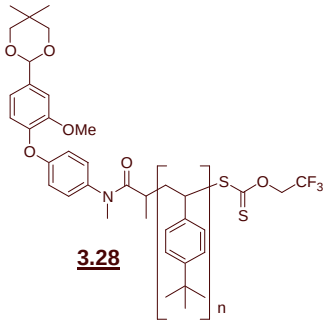
3.23



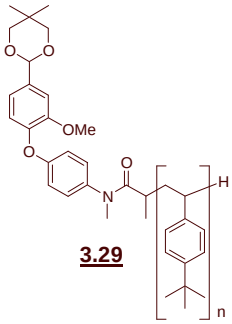
3.26



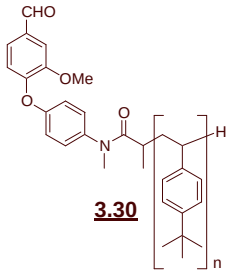
3.27



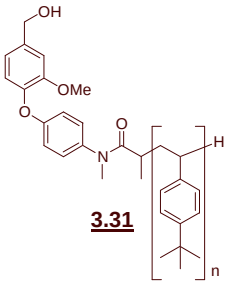
3.28



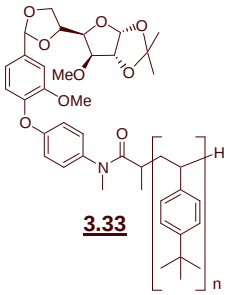
3.29



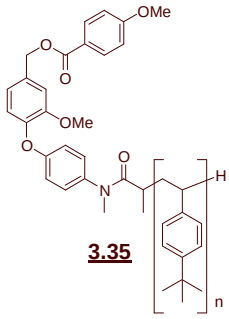
3.30



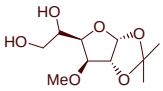
3.31



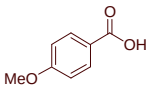
3.33



3.35



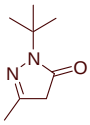
3.32



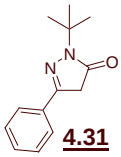
3.34

2.3. Chapitre 4

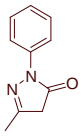
4.29



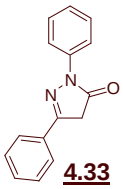
4.30



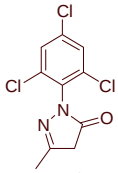
4.31



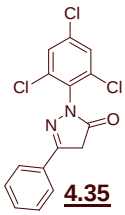
4.32



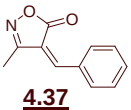
4.33



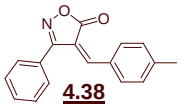
4.34



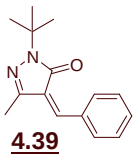
4.35



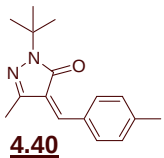
4.37



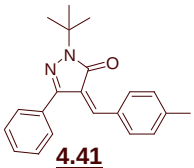
4.38



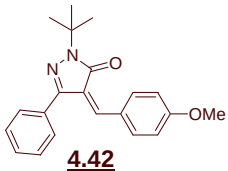
4.39



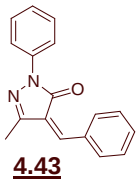
4.40



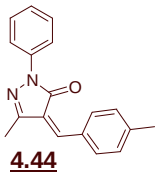
4.41



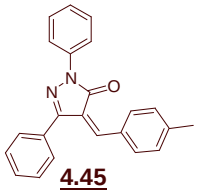
4.42



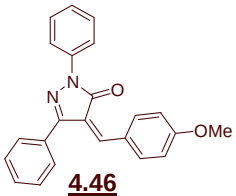
4.43



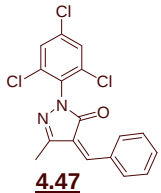
4.44



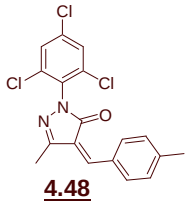
4.45



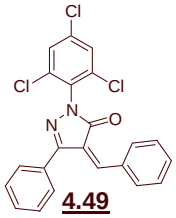
4.46



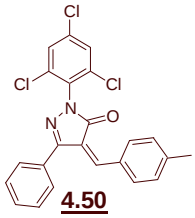
4.47



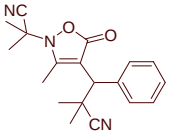
4.48



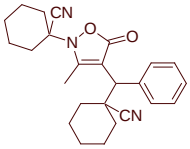
4.49



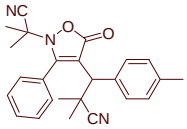
4.50



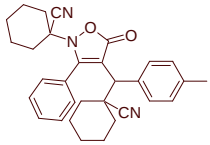
4.51



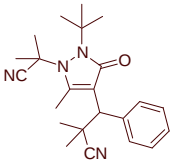
4.52



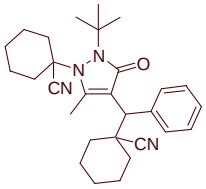
4.53



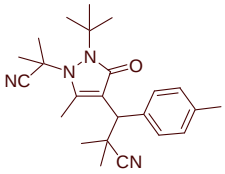
4.54



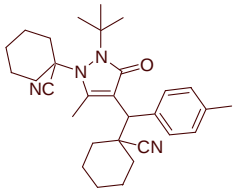
4.55a-b



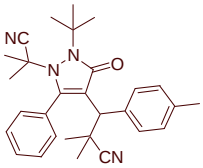
4.56a-b



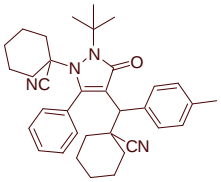
4.57a-b



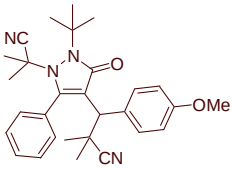
4.58a-b



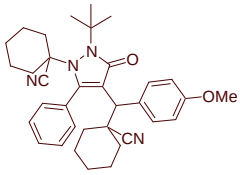
4.59



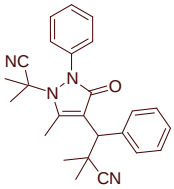
4.60



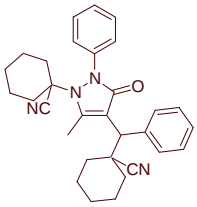
4.61



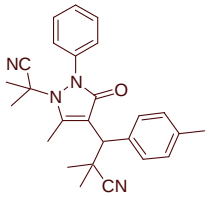
4.62



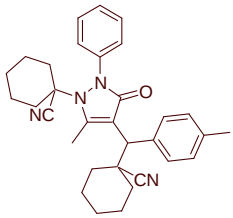
4.63



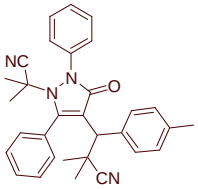
4.64



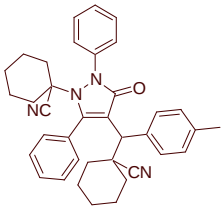
4.65



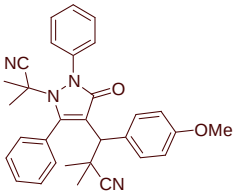
4.66



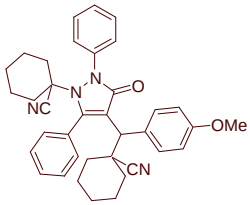
4.67



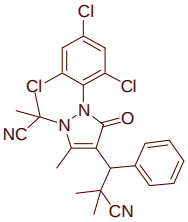
4.68



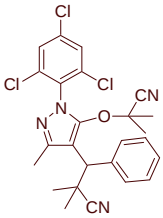
4.69



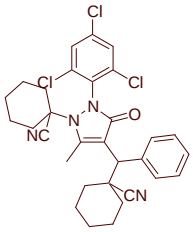
4.70



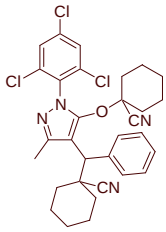
4.71a



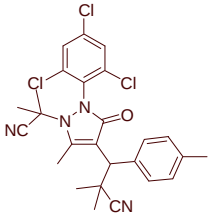
4.71b



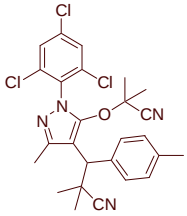
4.72a



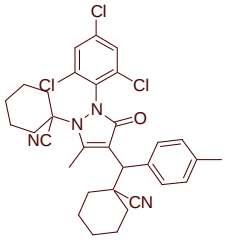
4.72b



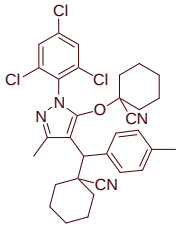
4.73a



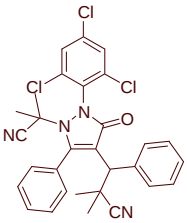
4.73b



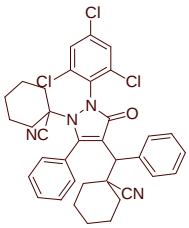
4.74a



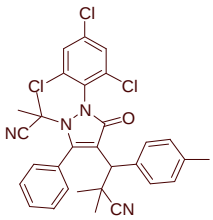
4.74b



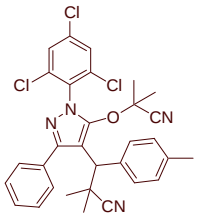
4.75a



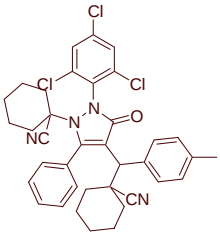
4.76a



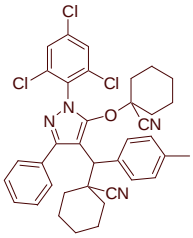
4.77a



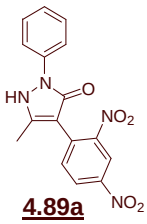
4.77b



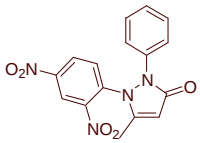
4.78a



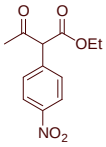
4.78b



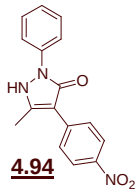
4.89a



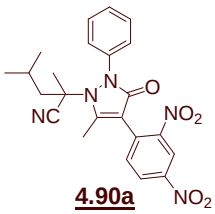
4.89b



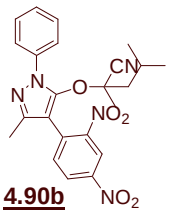
4.93



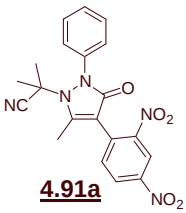
4.94



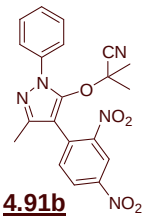
4.90a



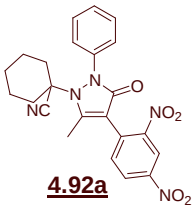
4.90b



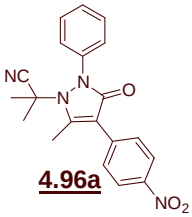
4.91a



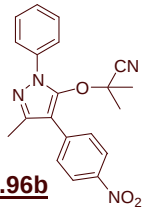
4.91b



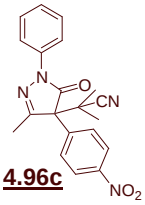
4.92a



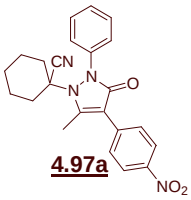
4.96a



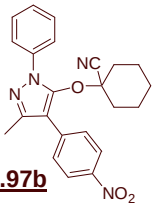
4.96b



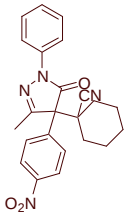
4.96c



4.97a

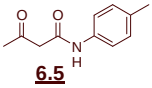


4.97b

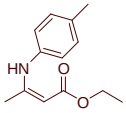


4.97c

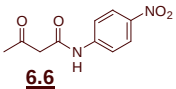
2.4. Chapitre 6



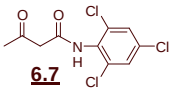
6.5



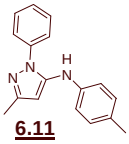
6.8



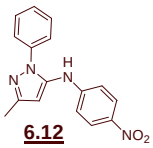
6.6



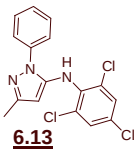
6.7



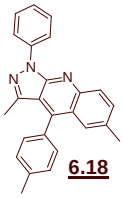
6.11



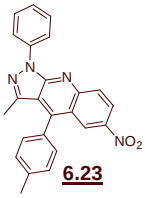
6.12



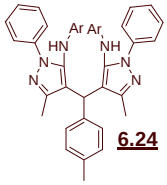
6.13



6.18

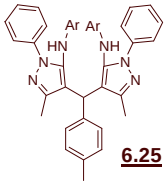


6.23



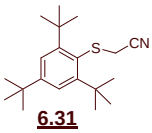
Ar= p-NO_2Ph

6.24

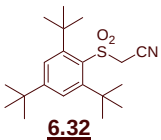


Ar= 2,4,6-trichloro-phényl

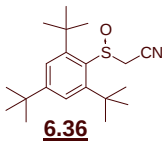
6.25



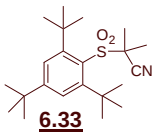
6.31



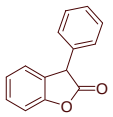
6.32



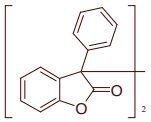
6.36



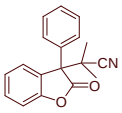
6.33



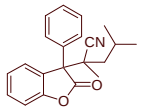
6.45



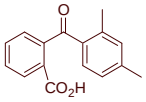
6.41



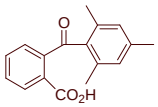
6.46



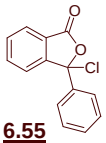
6.47



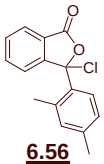
6.53



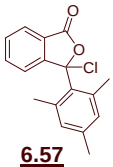
6.54



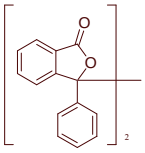
6.55



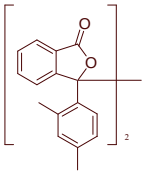
6.56



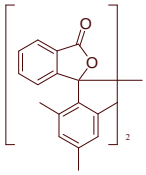
6.57



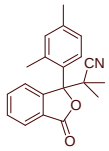
6.58



6.59



6.39



6.60

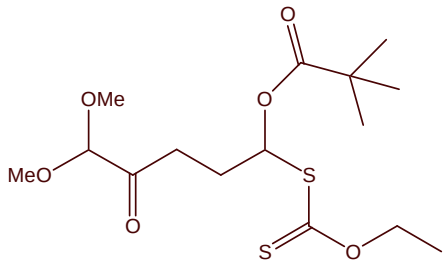
3. Préparation de structures 1,2-diones et application à la synthèse d'hétérocycles azotés

3.1. Addition radicalaire des xanthates sur les oléfines

General Procedure :

A solution of xanthate (n mmol), olefine (1.2n mmol) in 1,2-dichloroethane (n mL) were degassed by refluxing under nitrogen for 20 min. DLP (0.05n mmol) were added to the mixture every 1h30 until the complete consumption of the starting material. The mixture was cooled to room temperature, concentrated *in vacuo*.

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-5,5-dimethoxy-4-oxo-pentyl ester — **1.27-js**



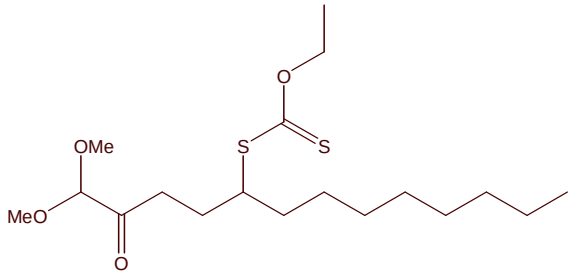
$C_{15}H_{26}O_6S_2$ M= 366.49 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 1.03 g of **1.21-js** (4.32 mmol, 1.0 eq), 1.25 mL of vinyl pivalate (8.44 mmol, 2.0 eq) and 4.2 mL of 1,2-dichloroethane.
10% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 1.32 g (84%) of **1.27-js** as a colorless oil.

The spectral data of **1.27-js** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.20 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 1.42 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 2.20-2.25 (m, 2H, CH_2CH_2CO), 2.65-2.75 (m, 2H, CH_2CO), 3.41 (s, 6H, 2 OCH_3), 4.46 (s, 1H, $CH(OCH_3)_2$), 4.59-4.67 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.61 (t, 1H, *J*= 6.6 Hz, *CHS*)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.8 (OCH_2CH_3), 27.0 (C(CH_3)$_3$), 27.6 (CH_2CH_2CO), 33.1 (CH_2CO), 39.0 (*C*(CH_3)$_3$), 55.01, 55.05 (2OCH_3), 70.3 (OCH_2CH_3), 80.0 (*C*HS), 104.2 (*C*H(OCH_3)$_2$), 176.8 (O-*C*=O), 203.8 (*C*=O), 210.2 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2977, 2934, 1739, 1479, 1367, 1135, 1110, 1071, 1052
MS (m/z) (IC, NH_3)	246 [MH-SC(S)OEt]$^+$, 263 [MNH_4-SC(S)OEt]$^+$, 384 [MNH_4]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 366.1171 Erreur : 3.3 ppm Trouvée 366.1183

Dithiocarbonic acid [1-(4,4-dimethoxy-3-oxo-butyl)-nonyl] ester ethyl ester **1.31**



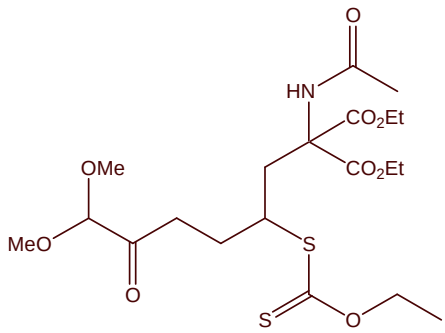
$C_{18}H_{34}O_4S_2$ M= 378.59 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 317 mg of **1.21-js** (1.33 mmol, 1.0 eq), 0.33 mL of 1-decene (1.74 mmol, 1.3 eq) and 1.3 mL of 1,2-dichloroethane.
18% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 355 mg (70%) of **1.31** as a colorless oil.

The spectral data of **1.31** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.88 (t, 3H, *J*= 6.6 Hz, CH_2CH_3), 1.26 (sé, 12H, 6CH_2), 1.42 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.65 (q, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH_2CHS), 1.80-1.90 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.01-2.10 (m, 1H, CH*H*CH_2CO), 2.72 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH_2CO), 3.41 (s, 6H, 2OCH_3), 3.73 (m, 1H, C*H*S), 4.47 (s, 1H, C*H*$(OCH_3)_2$), 4.63 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.9 (OCH_2CH_3), 14.2 (CH_3), 22.8, 26.9, 27.3, 29.3, 29.5, 32.0, 34.6, 34.8 (8CH_2), 51.0 (*C*HS), 54.9 (2OCH_3), 69.9 (OCH_2CH_3), 104.1 (*C*H$(OCH_3)_2$), 205.1 (*C*=O), 214.6 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2956, 2929, 2856, 1729, 1465, 1215, 1112, 1054
MS (m/z) (IC, NH_3)	348 $[MH-OMe]^+$, 379 $[MH]^+$, 396 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 378.1899 Erreur : -0.2 ppm Trouvée 378.1899

2-Acetylamino-2-(2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-6,6-dimethoxy-5-oxo-hexyl)-malonic acid diethyl ester **1.32**



$C_{20}H_{33}NO_9S_2$ M= 495.61 g.mol^{-1}

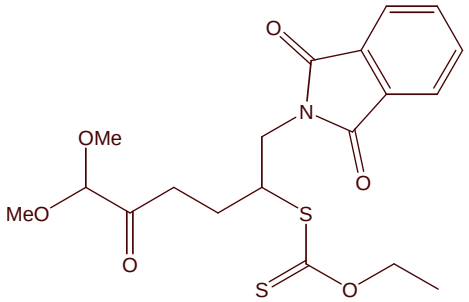
Synthesise according to the general procedure with 305 mg of **1.21-js** (1.28 mmol, 1.0 eq), 390 mg of 2-acetylamino-2-allyl-malonic acid diethyl ester (1.51 mmol, 1.2 eq) and 1.3 mL of 1,2-dichloroethane.

25% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 431 mg (68%) of **1.32** as a colorless oil.

The spectral data of **1.32** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.25 (t, 3H, *J*= 7.6 Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 1.27 (t, 3H, *J*= 7.6 Hz, $CO_2CH_2CH_3$), 1.42 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.85-1.95 (m, 1H, CH*H*CH_2CO), 1.97-2.07 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.07 (s, 3H, CH_3C(O)N), 2.66-2.72 (m, 3H, CH*H*CHS et CH_2CO), 2.88 (dd, 1H, J_1= 15.4 Hz, J_2= 3.4 Hz, CH*H*CHS), 3.39 (s, 6H, 2OCH_3), 3.70-3.77 (m, 1H, C*H*S), 4.18-4.29 (m, 4H, $2CO_2CH_2CH_3$), 4.47 (s, 1H, C*H*$(OCH_3)_2$), 4.64 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 6.87 (s, 1H, N*H*)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.8, 13.9, 14.0 ($3OCH_2CH_3$), 23.1 (CH_3CO), 29.5, 29.5 ($2CH_2$), 34.4 (CH_2CO), 46.2 (*C*HS), 54.8 ($2OCH_3$), 62.7, 63.1 ($2CO_2CH_2CH_3$), 65.4 ($C(CO_2Et)_2$), 70.3 (C(S)OCH_2CH_3), 103.9 ($CH(OCH_3)_2$), 167.4, 167.9 ($2CO_2Et$), 169.4 (N-*C*=O), 204.6 (*C*=O), 213.6 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3413, 2982, 2936, 2833, 1750, 1739, 1687, 1490, 1444, 1369, 1218, 1111, 1051, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	496 $[MH]^+$, 513 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 495.1597 Erreur : -0.5 ppm Trouvée 495.1594

Dithiocarbonic acid [1-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-isoindol-2-ylmethyl)-5,5-dimethoxy-4-oxo-pentyl] ester ethyl ester **1.33**



$C_{19}H_{23}NO_6S_2$ M= 425.52 $g.mol^{-1}$

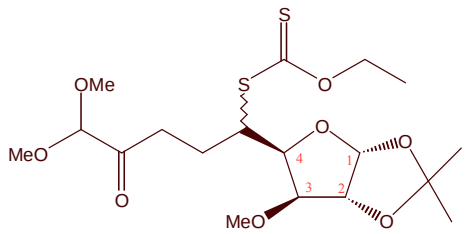
Synthesise according to the general procedure with 306 mg of **1.21-js** (1.28 mmol, 1.0 eq), 282 mg of 2-allyl-isoindole-1,3-dione (1.51 mmol, 1.2 eq) and 1.3 mL of 1,2-dichloroethane. 25% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 370 mg (68%) of **1.33** as a colorless oil.

The spectral data of **1.33** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.41 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.82-1.91 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.07-2.14 (m, 1H, CH*H*CH_2CO), 2.77-2.84 (m, 2H, CH_2CO), 3.39 (s, 6H, 2OCH_3), 3.89-4.02 (m, 2H, NCH_2), 4.10-4.17 (m, 1H, C*H*S), 4.46 (s, 1H, C*H*$(OCH_3)_2$), 4.52-4.64 (m, 2H, OCH_2CH_3), 7.72 (dd, 2H, J_1= 8.4 Hz, J_2= 2.8 Hz, 2*H*ar), 7.85 (dd, 2H, J_1= 5.2 Hz, J_2= 2.8 Hz, 2*H*ar)

^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.7 (OCH_2CH_3), 24.6 (CH_2CH_2CO), 34.5 (CH_2CO), 41.0 (NCH_2), 48.8 (C*H*S), 54.8 (2OCH_3), 70.3 (OCH_2CH_3), 103.9 ($CH(OCH_3)_2$), 123.4 (2*C*Har), 131.8 (2*C*ar), 134.1 (2*C*Har), 168.0 (2N-*C*=O), 204.4 (*C*=O), 212.2 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1776, 1722, 1392, 1220, 1112, 1051, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	426 $[MH]^+$, 443 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 425.0967 Erreur : 0.1 ppm Trouvée 425.0967

Dithiocarbonic acid [5,5-dimethoxy-1-((3aR,5S,6R,6aR)-6-methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4-oxo-pentyl] ester ethyl ester **1.34 a - b**



$C_{18}H_{30}O_8S_2$ M= 438.56 $g.mol^{-1}$

Synthesise according to the general procedure with 307 mg of **1.21-js** (1.29 mmol, 1.0 eq), 322 mg of 6-methoxy-2,2-dimethyl-5-vinyl-tetrahydro-furo[2,3-*d*][1,3]dioxole[153] (1.61 mmol, 1.2 eq) and 1.2 mL of 1,2-dichloroethane.
30% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 85/15) yielding 43 mg (8%) of the major diastereoisomer **1.34a**, as a colorless oil and 391 mg (70%) of a 1/1 mixture of **1.34a**/**1.34b**.

The spectral data of **1.34a** and **1.34b** are reported below:

1.34a:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.32 (s, 3H, CH_3), 1.44 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.49 (s, 3H, CH_3), 1.93-2.02 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.27-2.36 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.78 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, CH_2CO), 3.36 (s, 3H, OCH_3), 3.39 (s, 6H, 2OCH_3), 3.77 (d, 1H, *J*= 2.8 Hz, H^3), 4.07 (td, 1H, J_1= 9.2 Hz, J_2= 4.4 Hz, C*H*S), 4.29 (dd, 1H, J_1= 9.2 Hz, J_2= 3.2 Hz, H^4), 4.50 (s, 1H, C*H*$(OCH_3)_2$), 4.54 (d, 1H, *J*= 3.6 Hz, H^2), 4.61-4.71 (m, 2H, OCH_2CH_3), 5.90 (d, 1H, *J*= 3.6 Hz, H^1)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.9 (OCH_2CH_3), 25.7 (CH_2CH_2CO), 26.3, 26.9 (2CH_3), 34.9 (CH_2CO), 48.2 (*C*HS), 54.7, 54.8, 57.9 (3OCH_3), 70.2 (OCH_2CH_3), 81.1 (C^4H), 81.3 (C^2H), 84.2 (C^3H), 103.9, 105.3 ($CH(OCH_3)_2$ et C^1H), 111.8 ($C(CH_3)_2$), 204.9 (*C*=O), 213.0 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2991, 2933, 2831, 1731, 1444, 1373, 1217, 1164, 1111, 1082, 1054, 1022

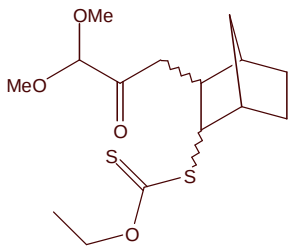
[153] Synthétisé suivant les protocoles décrits dans Kovar , J.; Baer, H.H. *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 1801 et Josan, J.S.; Eastwood, F.W. *Carbohyd. Res.*, **1968**, 7, 161.

MS (m/z) (IC, NH_3)	439 $[MH]^+$, 456 $[MNH_4]^+$		
HRMS (m/z)	Calculée	438.1382	Erreur : -2.0 ppm
	Trouvée	438.1373	

1.34b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.42 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, OCH$_2$C*H*$_3$), 1.48 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.81-1.93 (m, 1H, C*H*HCH$_2$CO), 2.12-2.21 (m, 1H, C*H*HCH$_2$CO), 2.74-2.78 (m, 2H, C*H*$_2$CO), 3.40 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.42 (s, 6H, 2OC*H*$_3$), 3.75 (d, 1H, *J*= 2.8 Hz, *H*^{3}), 4.15 (td, 1H, *J*$_1$= 9.4 Hz, *J*$_2$= 3.6 Hz, C*H*S), 4.30 (dd, 1H, *J*$_1$= 8.8 Hz, *J*$_2$= 3.6 Hz, *H*^{4}), 4.48 (s, 1H, C*H*(OCH$_3$)$_2$), 4.58 (d, 1H, *J*= 4.0 Hz, *H*^{2}), 4.64 (q, 2H, *J*= 7.0 Hz, OC*H*$_2$CH$_3$), 5.90 (d, 1H, *J*= 3.6 Hz, *H*^{1})
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.8 (OCH$_2$*C*H$_3$), 23.8 (*C*H$_2$CH$_2$CO), 26.4, 26.9 (2*C*H$_3$), 35.0 (*C*H$_2$CO), 49.5 (*C*HS), 54.8 (2O*C*H$_3$), 57.7 (O*C*H$_3$), 70.1 (O*C*H$_2$CH$_3$), 80.4 (*C*^{4}H), 81.3 (*C*^{2}H), 84.5 (*C*^{3}H), 104.0, 104.9 (*C*H(OCH$_3$)$_2$ et *C*^{1}H), 111.7 (*C*(CH$_3$)$_2$), 204.9 (*C*=O), 213.7 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2991, 2934, 2832, 1731, 1454, 1382, 1373, 1217, 1165, 1110, 1081, 1055, 1024
MS (m/z) (IC, NH_3)	439 $[MH]^+$, 456 $[MNH_4]^+$

Dithiocarbonic acid [3-(3,3-dimethoxy-2-oxo-propyl)-bicyclo[2.2.1] hept-2-yl] ester ethyl ester **1.35**



$C_{15}H_{24}O_4S_2$ M= 332.48 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 303 mg of **1.21-js** (1.27 mmol, 1.0 eq), 144 mg of norbornylene (1.53 mmol, 1.2 eq) and 1.3 mL of 1,2-dichloroethane.
25% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 280 mg (66%) of **1.35**, as a 1/1 mixture of diastereoisomeres.

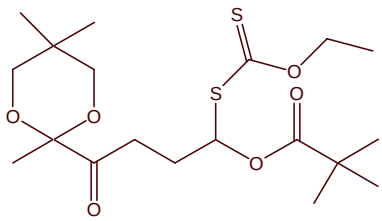
The spectral data of **1.35** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.17 (d, 1H, *J*= 10.4 Hz, C*H*), 1.26-1.43 (m, 6H), 1.40, 1.41 (2t, 2*3H, *J*= 7.2 Hz, 2OCH$_2$C*H*$_3$), 1.51-1.81 (m, 6H), 1.97, 1.98 (2d, 2*1H, *J*= 3.6 Hz, 2C*H*CHS), 2.34 (d, 1H, *J*= 4.4 Hz, C*H*), 2.49-2.74 (m, 6H including C*H*$_2$CO), 3.40, 3.40, 3.41, 3.41 (4s, 4*3H, 2*2OC*H*$_3$), 3.50-3.53 (m, 1H, C*H*S), 3.83-3.85 (m, 1H, C*H*S), 4.41, 4.47 (2s, 2*1H, 2C*H*(OCH$_3$)$_2$), 4.59-4.66 (m, 4H, 2OC*H*$_2$CH$_3$)

^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.9 (OCH_2CH_3 et OCH_2CH_3'), 23.3, 29.6 ($2CH_2$), 28.8, 29.4 ($2CH_2$'), 34.6 (CH_2CO'), 36.2 (CH_2CO), 40.4 ($2CH_2$), 40.8, 41.7, 42.9 (3*C*H), 41.1, 42.3, 44.5 (3*C*H'), 54.8 (*C*HS et *C*HS'), 56.4 ($2OCH_3$'), 56.9 ($2OCH_3$), 69.8 (OCH_2CH_3), 69.9 (OCH_2CH_3'), 104.0 ($CH(OCH_3)_2$'), 104.3 ($CH(OCH_3)_2$), 204.3 (*C*=O), 204.4 (*C*=O'), 214.6 (*C*=S'), 215.3 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2958, 2874,1729, 1455, 1217, 1112, 1056, 1004, 948, 909
MS (m/z) (IC, NH_3)	333 $[MH]^+$, 350 $[MNH_4]^+$

HRMS (m/z)	Calculée	332.1116	Erreur : -0.6 ppm
	Trouvée	332.1114	

2,2-Dimethyl-propionic acid 1-ethoxythiocarbonylsulfanyl-4-oxo-4-(2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-butyl ester **1.36**



$C_{19}H_{32}O_6S_2$ M= 420.59 g.mol^{-1}

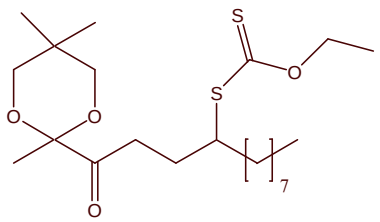
Synthesise according to the general procedure with 306 mg of **1.22-js** (1.05 mmol, 1.0 eq), 0.3 mL of vinyl pivalate (2.03 mmol, 1.9 eq) and 1 mL of 1,2-dichloroethane.
10% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 319 mg (73%) of **1.36** as a colorless oil.

The spectral data of **1.36** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.77 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.14 (s, 3H, $C(CH_3)_2$), 1.20 (s, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.42 (s, 3H, CH_3CO_2), 1.42 (t, 3H, J= 8.6 Hz, OCH_2CH_3), 2.16-2.33 (m, 2H, CH_2CH_2CO), 2.75 (td, 2H, J_1= 7.6 Hz, J_2= 2.0 Hz, CH_2CO), 3.38 (dd, 2H, J_{AB}= 11.2 Hz, J_2= 4.6 Hz, OCH_2), 3.51 (d, 2H, J_{AB}= 11.2 Hz, OCH_2), 4.60-4.68 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.65 (t, 1H, J= 6.8 Hz, *C*HS)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.7 (OCH_2CH_3), 22.0, 22.4 ($C(CH_3)_2$), 23.3 (CH_3CO_2), 26.9 ($C(CH_3)_3$), 28.0 (CH_2CH_2CO), 29.7 ($C(CH_3)_2$), 32.7 (CH_2CO), 38.9 ($C(CH_3)_3$), 70.3 (OCH_2CH_3), 72.8 ($2OCH_2$), 80.0 (*C*HOS), 100.3 (CH_3CO_2), 176.7 (O-*C*=O), 207.9 (*C*=O), 209.9 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2959, 2871, 1733, 1477, 1396, 1371, 1274, 1229, 1134, 1110, 1080, 1051, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	317 $[MNH_4\text{-}SC(S)OEt]^+$, 438 $[MNH_4]^+$

HRMS (m/z) fragment (-Opiv)	Calculée	319.1038	Erreur : -1.5 ppm
	Trouvée	319.1033	

Dithiocarbonic acid ethyl ester {1-[3-oxo-3-(2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-propyl]-nonyl} ester **1.37**



$C_{22}H_{40}O_4S_2$ M= 432.69 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 302 mg of **1.22-js** (1.03 mmol, 1.0 eq), 260 µL of 1-decene (1.37 mmol, 1.2 eq) and 1 mL of 1,2-dichloroethane.
12% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 98/2) yielding 363 mg (81%) of **1.37** as a colorless oil.

The spectral data of **1.37** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.74 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 0.88 (s, 3H, CH_3), 1.15 (s, 3H, C(CH_3)$_2$), 1.27 (m, 12H, 6CH_2), 1.42 (s, 3H, CH_3CO_2), 1.42 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.68 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, CH_2CHS), 1.80-1.90 (m, 1H, CH*H*CH_2CO), 2.05-2.14 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.75 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz, CH_2CO), 3.37 (dd, 2H, J_{AB}= 11.6 Hz, J_2= 2.8 Hz, OCH_2), 3.50 (d, 2H, J_{AB}= 11.6 Hz, OCH_2), 3.73-3.78 (m, 1H, C*H*S), 4.63 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.9 (OCH_2CH_3), 14.2 (CH_3), 22.0, 22.5 (C(CH_3)$_2$), 22.8 (CH_2), 23.7 (CH_3CO_2), 26.9-34.9 (8CH_2), 29.8 (*C*(CH_3)$_2$), 51.1 (*C*HS), 69.9 (OCH_2CH_3), 73.0 (2OCH_2), 100.6 (CH_3CO_2), 209.4 (*C*=O), 214.5 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2958, 2928, 2856, 1728, 1472, 1371, 1213, 1112, 1080, 1053
MS (m/z) (IC, NH_3)	433 $[MH]^+$, 450 $[MNH_4]^+$

HRMS (m/z) fragment sans acétale (- xanthate)	Calculée	225.1855	Erreur : -4.2 ppm
	Trouvée	225.1845	

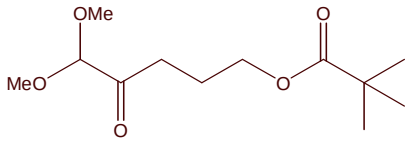
3.2. Réduction de la fonction xanthate

General Procedure :

Method A: A solution of xanthate (n mmol) in dry toluene (10n mL) was degassed by refluxing under nitrogen for 20 min. To the solution at 90°C were added tributyltin hydride (1.5n mmol) and then AIBN (0.1n mmol) every hour, until the complete consumption of the starting material. The mixture was then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*.

Method B: A solution of xanthate (n mmol) in propan-2-ol (5n mL) was degassed by refluxing under nitrogen for 20 min. To this solution were added DLP (0.25n mmol) every hour until the complete consumption of the starting material. The mixture was then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*.

2,2-Dimethyl-propionic acid 5,5-dimethoxy-4-oxo-pentyl ester **1.38**



$C_{12}H_{22}O_5$ M= 246.30 g.mol^{-1}

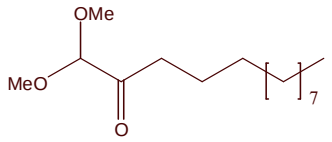
Synthesise according to the general procedure, Method A with 207 mg of **1.27-js** (0.56 mmol, 1.0 eq), 0.23 mL of tributyltin hydride (0.84 mmol, 1.5 eq), 5.5 mL of toluene.
10% of AIBN were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 124 mg (90%) of **1.38** as a colorless oil.

Synthesise according to the general procedure, Method B with 155 mg of **1.27-js** (0.42 mmol, 1.0 eq) in 2 mL of propan-2-ol.
130% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 100 mg (98%) of **1.38** as a colorless oil.

The spectral data of **1.38** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.20 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 1.93 (qui, 2H, *J*= 6.8 Hz, CH_2CH_2CO), 2.65 (t, 2H, *J*= 6.8 Hz, CH_2CO), 3.42 (s, 6H, 2OCH_3), 4.07 (t, 2H, *J*= 6.8 Hz, CH_2O), 4.48 (s, 1H, C*H*(OCH_3)$_2$)		
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.2 (CH_2CH_2CO), 27.3 (C(CH_3)$_3$), 33.6 (CH_2CO), 38.8 (*C*(CH_3)$_3$), 54.9 (2OCH_3), 63.5 (CH_2O), 104.2 (*C*H(OCH_3)$_2$), 178.6 (O-*C*=O), 204.9 (*C*=O)		
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2969, 2933, 1730, 1479, 1283, 1154, 1108, 1072		
MS (m/z) (IC, NH_3)	247 [MH]$^+$, 264 [MNH_4]$^+$		
HRMS (m/z)	Calculée	246.1467	Erreur : -3.3 ppm
	Trouvée	256.1459	

1,1-Dimethoxy-tridecan-2-one **1.41**



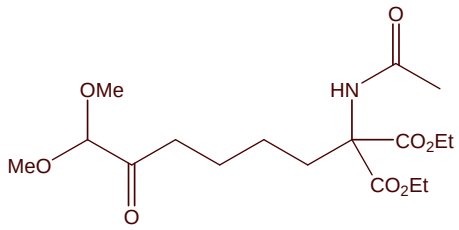
$C_{15}H_{30}O_3$ M= 258.40 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A with 254 mg of **1.31** (0.67 mmol, 1.0 eq), 0.27 mL of tributyltin hydride (1.00 mmol, 1.5 eq), 6.6 mL of toluene.
30% of AIBN were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 98/2) yielding 149 mg (86%) of **1.41** as a colorless oil.

The spectral data of **1.41** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.88 (t, 3H, *J*= 6.8 Hz, C*H*$_3$), 1.20-1.30 (m, 18H, 9C*H*$_2$), 2.55 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, C*H*$_2$CO), 3.41 (s, 6H, 2OC*H*$_3$), 4.46 (s, 1H, C*H*(OCH$_3$)$_2$)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.1 (*C*H$_3$), 22.7-37.3 (10*C*H$_2$), 54.6 (2O*C*H$_3$), 104.4 (C*H*(OCH$_3$)$_2$), 205.8 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2927, 2855, 2360, 2341, 1728, 1542, 1466, 1102, 1073
MS (m/z) (IC, NH_3)	259 [MH]$^+$, 276 [MNH$_4$]$^+$

2-Acetylamino-2-(2-ethoxythiocarbonylsulfanyl-6,6-dimethoxy-5-oxo-hexyl)-malonic acid diethyl ester **1.42**



$C_{17}H_{29}NO_8$ M= 375.41 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method B with 179 mg of **1.32** (0.36 mmol, 1.0 eq) in 1.9 mL of propan-2-ol.
150% of DLP was added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 6/4) yielding 81 mg (59%) of **1.42** as a colorless oil and 27 mg (15%) of starting material **1.32**.

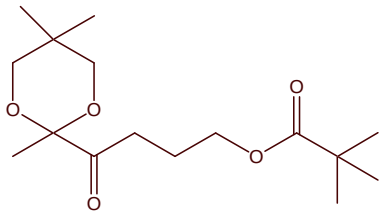
The spectral data of **1.42** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.07-1.17 (m, 2H, C*H*$_2$), 1.25 (t, 6H, *J*= 7.0 Hz, 2OCH$_2$C*H*$_3$), 1.55-1.62 (m, 2H, C*H*$_2$), 2.03 (s, 3H, CH$_3$C(O)N), 2.31-2.35 (m, 2H, C*H*$_2$CO), 2.54 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, C*H*$_2$C), 3.40 (s, 6H, 2OC*H*$_3$), 4.24 (q, 4H, *J*= 7.2 Hz, 2OC*H*$_2$CH$_3$), 4.43 (s, 1H, C*H*(OCH$_3$)$_2$), 6.76 (s, 1H, N*H*)

^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.1 (2OCH$_2$*C*H$_3$), 22.7, 23.17 (2*C*H$_2$), 23.21 (*C*H$_3$C(O)N), 31.9 (*C*H$_2$CO), 37.0 (*C*H$_2$C), 54.8 (2O*C*H$_3$), 62.6 (2O*C*H$_2$CH$_3$), 66.5 (*C*(CO$_2$Et)$_2$), 104.1 (*C*H(OCH$_3$)$_2$), 168.2 (2*C*O$_2$Et), 169.0 (N-*C*=O), 205.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3420, 2936, 1737, 1689, 1490, 1369, 1273, 1074, 1020, 909, 859
MS (m/z) (IC, NH_3)	376 [MH]$^+$, 393 [MNH$_4$]$^+$

HRMS (m/z) fragment (-CH$_3$CO)	Calculée	332.1709	Erreur : -0.7 ppm
	Trouvée	332.1707	

2,2-Dimethyl-propionic acid 4-oxo-4-(2,5,5-trimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-butyl ester **1.43**



$C_{16}H_{28}O_5$ M= 300.39 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A with 159 mg of **1.36** (0.38 mmol, 1.0 eq), 0.15 mL of tributyltin hydride (0.56 mmol, 1.5 eq), 6 mL of toluene.
10% of AIBN were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 98/2) yielding 92 mg (81%) of **1.43** as a colorless oil.

Synthesise according to the general procedure, Method B with 112 mg of **1.36** (0.27 mmol, 1.0 eq) in 1.3 mL of propan-2-ol.
160% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/diethylether: 95/5) yielding 64 mg (80%) of **1.43** as a colorless oil.

The spectral data of **1.43** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.76 (s, 3H, C(C*H$_3$*)$_2$), 1.15 (s, 3H, C(C*H$_3$*)$_2$), 1.20 (s, 9H, C(C*H$_3$*)$_3$), 1.43 (s, 3H, C*H$_3$*CO$_2$), 1.96 (qui, 2H, *J*= 6.8 Hz, C*H$_2$*CH$_2$CO), 2.68 (t, 2H, *J*= 6.8 Hz, C*H$_2$*CO), 3.39 (d, 2H, J_{AB}= 11.2 Hz, OC*H$_2$*), 3.51 (d, 2H, J_{AB}= 11.2 Hz, OC*H$_2$*), 4.09 (t, 2H, *J*= 6.8 Hz, C*H$_2$*O)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.0, 22.4, 23.4 (3*C*H$_3$), 22.8 (*C*H$_2$CH$_2$CO), 27.2 (C(*C*H$_3$)$_3$), 29.8 (*C*(CH$_3$)$_2$), 33.2 (*C*H$_2$CO), 38.8 (*C*(CH$_3$)$_3$), 63.3 (*C*H$_2$O), 72.9 (2O*C*H$_2$), 100.4 (CH$_3$*C*O$_2$), 178.4 (O-*C*=O), 209.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2959, 2872, 1730, 1478, 1460, 1396, 1371, 1283, 1205, 1154, 1082, 1040, 1009, 950, 912, 876
MS (m/z) (IC, NH_3)	301 [MH]$^+$, 318 [MNH$_4$]$^+$

HRMS (m/z) fragment (-piv)	Calculée	215.1283	Erreur : -0.2 ppm
	Trouvée	215.1283	

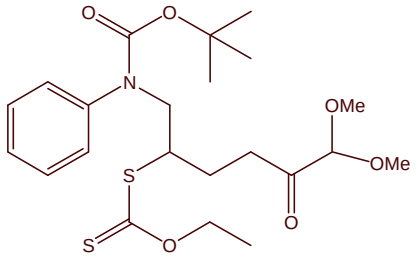
3.3. Cyclisation intramoléculaire d'un xanthate sur un aromatique

3.3.1. Etape 1

General Procedure :

A solution of xanthate (n mmol), olefine (1.2n mmol) in 1,2-dichloroethane (n mL) were degassed by refluxing under nitrogen for 20 min. DLP (0.05n mmol) were added to the mixture every 1h30 until the complete consumption of the starting material. The mixture was cooled to room temperature, concentrated in vacuo.

Dithiocarbonic acid {1-[(*tert*-butoxycarbonyl-phenyl-amino)-methyl]-5,5-dimethoxy-4-oxo-pentyl} ester ethyl ester **1.49**



$C_{22}H_{33}NO_6S_2$ M= 471.63 g.mol^{-1}

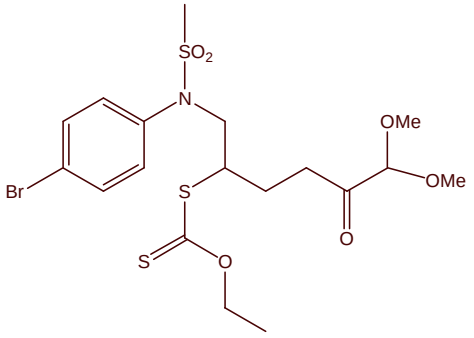
Synthesise according to the general procedure with 297 mg of **1.21-js** (1.25 mmol, 1.0 eq), 350 mg of allyl-phenyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.50 mmol, 1.2 eq) and 1.3 mL of 1,2-dichloroethane.
25% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 43 mg (15%) of starting material **1.21-js** and 432 mg (73%) of **1.49** as a colorless oil.

The spectral data of **1.49** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.28 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.43 (sé, 9H, $C(CH_3)_3$), 1.75-1.85 (m, 1H, $CHHCH_2CO$), 2.13-2.21 (m, 1H, $CHHCH_2CO$), 2.69-2.75 (m, 2H, CH_2CO), 3.38 (s, 6H, $2OCH_3$), 3.77-3.89 (m, 2H, NCH_2), 3.99-4.06 (m, 1H, *CH*S), 4.45 (s, 1H, $CH(OCH_3)_2$), 4.53 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 7.20-7.24 (m, 3H, 3*H*ar), 7.34 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.6 (OCH_2CH_3), 24.3 (CH_2CH_2CO), 28.3 ($C(CH_3)_3$), 34.6 (CH_2CO), 49.0 (*C*HS), 52.4 (CH_2N), 54.7 ($2OCH_3$), 70.0 (OCH_2CH_3), 80.8 ($C(CH_3)_3$), 103.9 ($CH(OCH_3)_2$), 126.6, 127.6, 128.9 (5*C*Har), 141.7 (1*C*ar), 154.8 (N-*C*(O)O), 204.6 (*C*=O), 213.0 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2979, 2933, 1729, 1700, 1597, 1498,1454, 1390, 1367, 1296, 1218, 1165, 1111, 1053, 908, 864
MS (m/z) (IC, NH_3)	370 $[M\text{-}Boc]^{\cdot+}$, 472 $[MH]^+$, 489 $[MNH_4]^+$

HRMS (m/z)	Calculée	471.1749	Erreur : -0.2 ppm
	Trouvée	471.1748	

Dithiocarbonic acid (1-{[(4-bromo-phenyl)-methanesulfonyl-amino]-methyl}-5,5-dimethoxy-4-oxo-pentyl) ester ethyl ester **1.51**



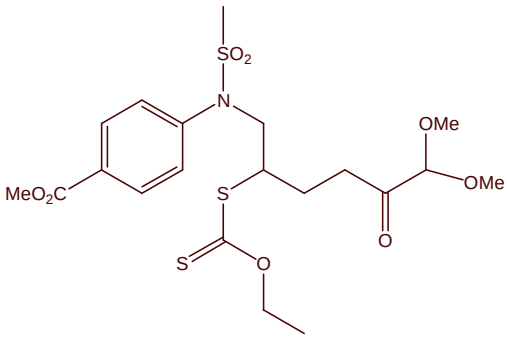
$C_{18}H_{26}BrNO_6S_3$ M= 528.51 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 303 mg of **1.21-js** (1.27 mmol, 1.0 eq), 434 mg of *N*-allyl-*N*-(4-bromo-phenyl)-methanesulfonamide (1.50 mmol, 1.2 eq) and 1.3 mL of 1,2-dichloroethane.
45% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 457 mg of a 3/1 mixture of **1.51** and cyclised product **1.52**, as a colorless oil.

The spectral data of **1.51** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.35 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.75-1.88 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.28-2.37 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.65-2.74 (m, 2H, CH_2CO), 2.89 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.38 (s, 6H, $2OCH_3$), 3.59-3.66 (m, 1H, C*H*S), 3.84-3.96 (m, 2H, NCH_2), 4.44 (s, 1H, $CH(OCH_3)_2$), 4.56 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 7.31 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.57 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.7 (OCH_2CH_3), 23.4 (CH_2CH_2CO), 34.1 (CH_2CO), 37.5 (SO_2CH_3), 48.5 (*C*HS), 53.5 (CH_2N), 54.8 ($2OCH_3$), 70.3 (OCH_2CH_3), 103.9 ($CH(OCH_3)_2$), 122.5, 137.7 (2*C*ar), 130.6, 132.7 (4*C*Har), 204.3 (*C*=O), 212.5 (*C*=S)
MS (m/z) (IC, NH_3)	545, 547 $[MNH_4]^+$

4-[(2-Ethoxythiocarbonylsulfanyl-6,6-dimethoxy-5-oxo-hexyl)-methanesulfonyl-amino]-benzoic acid methyl ester **1.53**



$C_{20}H_{29}NO_8S_3$ M= 507.64 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 1.47 g of **1.21-js** (6.17 mmol, 1.0 eq), 2.01 g of 4-(allyl-methanesulfonyl-amino)-benzoic acid methyl ester (7.46 mmol, 1.2 eq) and 6 mL of 1,2-dichloroethane.
45% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 970 mg (31%) of **1.53** as a yellow oil and 1.18 g (41%) of a 2/1 mixture of **1.53** and cyclised product **1.54**.

The spectral data of **1.53** are reported below:

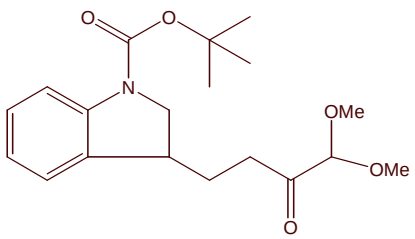
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.35 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.75-1.85 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.27-2.36 (m, 1H, C*H*HCH_2CO), 2.62-2.78 (m, 2H, CH_2CO), 2.91 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.37 (s, 6H, $2OCH_3$), 3.61-3.67 (m, 1H, C*H*S), 3.94 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.94-3.99 (m, 2H, NCH_2), 4.43 (s, 1H, $CH(OCH_3)_2$), 4.55 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 7.51 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 8.11 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.7 (OCH_2CH_3), 23.4 (CH_2CH_2CO), 34.2 (CH_2CO), 37.7 (SO_2CH_3), 48.6 (*C*HS), 52.4 (CO_2CH_3), 53.3 (CH_2N), 54.8, 54.9 ($2OCH_3$), 70.3 (OCH_2CH_3), 104.0 ($CH(OCH_3)_2$), 128.4, 130.8 (4*C*Har), 130.0, 142.8 (2*C*ar), 166.2 (CO_2CH_3), 204.4 (*C*=O), 212.5 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2952, 2834, 1730, 1606, 1436, 1358, 1278, 1221, 1161, 1111, 1052, 958

3.3.2. Etape 2

General Procedure :

A solution of xanthate (n mmol) in 1,2-dichloroethane (4n mL) was degassed by refluxing under nitrogen for 20 min. DLP (0.2n mmol) were added to the mixture every 1h30 until the complete consumption of the starting material. The mixture was cooled to room temperature and concentrated in vacuo.

3-(4,4-Dimethoxy-3-oxo-butyl)-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester **1.50**



$C_{19}H_{27}NO_5$ M= 349.42 $g.mol^{-1}$

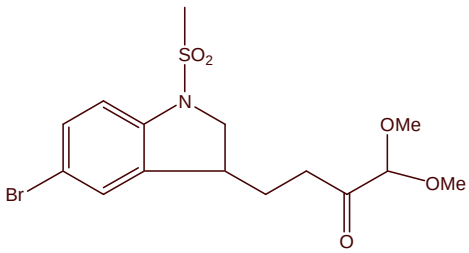
Synthesise according to the general procedure with 280 mg of **1.49** (0.59 mmol, 1.0 eq) and 2.4 mL of 1,2-dichloroethane.
120% of DLP were added.

The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 167 mg (81%) of **1.50** as a colorless oil.

The spectral data of **1.50** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.57 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.78-1.87 (m, 1H, C*H*HCH$_2$CO), 2.02-2.11 (m, 1H, CH*H*CH$_2$CO), 2.60-2.65 (m, 2H, C*H*$_2$CO), 3.30-3.35 (m, 1H, NC*H*H), 3.42 (s, 6H, 2OC*H*$_3$), 3.60-3.65 (m, 1H, NCH*H*), 4.06 (t, 1H, *J*= 6.0 Hz, C*H*), 4.44 (s, 1H, C*H*(OCH$_3$)$_2$), 6.95 (t, 1H, *J*= 10.4 Hz, 1*H*ar), 7.15-7.19 (m, 2H, 2*H*ar), 7.45 (m, 0.4H, *H*ar), 7.85 (sé, 0.6H, *H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	28.4 (*C*H$_2$CH$_2$CO), 28.6 (C(*C*H$_3$)$_3$), 34.2 (*C*H$_2$CO), 38.4-38.7 (*C*H), 53.6 (N*C*H$_2$), 55.1 (2O*C*H$_3$), 80.2-81.0 (*C*(CH$_3$)$_3$) ,104.4 (*C*H(OCH$_3$)$_2$), 114.8, 122.3, 124.2, 128.0 (4*C*Har), 135.0-143.2 (2*C*ar), 153.2 (N*C*(O)O), 205.1 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2978, 2932, 2358, 1726, 1709, 1486, 1392, 1367, 1174, 1145, 1072, 1017, 860
MS (m/z) (IC, NH_3)	250 [MH-Boc]$^+$, 350 [MH]$^+$, 367 [MNH$_4$]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 349.1889 Erreur : 1.4 ppm Trouvée 349.1894

4-(5-Bromo-1-methanesulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-1,1-dimethoxy-butan-2-one **1.52**



$C_{15}H_{20}BrNO_5S$ M= 406.29 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 457 mg of the mixture of **1.51** and **1.52** previously obtained and 3.5 mL of 1,2-dichloroethane.
140% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 271 mg (52% over 2 steps) of **1.52** as a colorless oil.

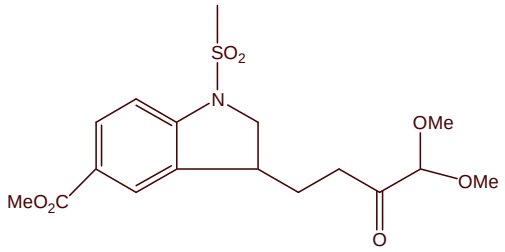
The spectral data of **1.52** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.78-1.88 (m, 1H, C*H*HCH$_2$CO), 2.05-2.14 (m, 1H, C*H*HCH$_2$CO), 2.65 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, C*H*$_2$CO), 2.88 (s, 3H, SO$_2$C*H*$_3$), 3.34-3.41 (m, 1H, NC*H*H), 3.44 (s, 6H, 2OC*H*$_3$), 3.60-3.65 (m, 1H, NCH*H*), 4.04 (t, 1H, *J*= 9.6 Hz, C*H*), 4.44 (s, 1H, C*H*(OCH$_3$)$_2$), 7.27 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz, 1*H*ar), 7.33 (d, 1H, *J*= 6.8 Hz, 1*H*ar), 7.34 (s, 1H, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	27.6 (*C*H$_2$CH$_2$CO), 33.9 (*C*H$_2$CO), 34.7 (SO$_2$*C*H$_3$), 39.2 (*C*H), 55.3 (2O*C*H$_3$), 56.1 (N*C*H$_2$), 104.5 (*C*H(OCH$_3$)$_2$), 115.0, 128.0, 131.4 (3*C*Har), 116.4, 116.7, 141.0 (3*C*ar), 204.5 (*C*=O)

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4) 1730, 1477, 1466, 1365, 1167, 1071, 955, 908

MS (m/z) (IC, NH_3) 424, 426 $[MNH_4]^+$

3-(4,4-Dimethoxy-3-oxo-butyl)-1-methanesulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-carboxylic acid methyl ester **1.54**



$C_{17}H_{23}NO_7S$ M= 385.43 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with the mixture of **1.53** and **1.54** previously obtained and 18 mL of 1,2-dichloroethane.
140% of DLP were added.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 1.41 g (59% over 2 steps) of **1.54** as a colorless oil.

The spectral data of **1.54** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz): 1.81-1.91 (m, 1H, C*H*HCH$_2$CO), 2.11-2.20 (m, 1H, CH*H*CH$_2$CO), 2.67 (td, 2H, J_1= 7.6 Hz, J_2= 2.8 Hz, C*H*$_2$CO), 2.94 (s, 3H, SO$_2$C*H*$_3$), 3.44 (s, 6H, 2OC*H*$_3$), 3.69 (dd, 2H, J_1= 10.2 Hz, J_2= 6.2 Hz, NC*H*$_2$), 3.91 (s, 3H, CO$_2$C*H*$_3$), 4.11 (t, 1H, *J*= 9.6 Hz, C*H*), 4.45 (s, 1H, C*H*(OCH$_3$)$_2$), 7.42 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 7.90 (s, 1H, 1*H*ar), 7.94 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, 1*H*ar)

^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz): 27.7 (*C*H$_2$CH$_2$CO), 33.9 (*C*H$_2$CO), 35.4, 38.9 (*C*H et SO$_2$*C*H$_3$), 52.2 (CO$_2$*C*H$_3$), 55.3 (2O*C*H$_3$), 56.3 (N*C*H$_2$), 104.5 (*C*H(OCH$_3$)$_2$), 112.6, 126.4, 131.0 (3*C*Har), 125.6, 134.5, 147.8 (3*C*ar), 166.5 (*C*O$_2$CH$_3$), 204.6 (*C*=O)

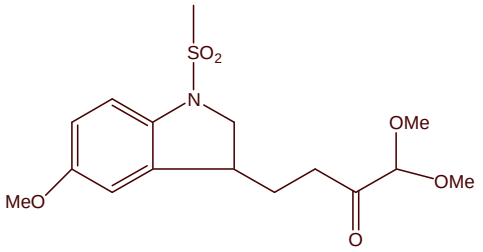
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4): 2951, 1724, 1610, 1485, 1442, 1367, 1289, 1263, 1167, 1119, 1071, 955

MS (m/z) (IC, NH_3): 386 $[MH]^+$, 403 $[MNH_4]^+$

HRMS (m/z)

Calculée	385.1195	Erreur : 0.4 ppm
Trouvée	385.1197	

4-(1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-1,1-dimethoxy-butan-2-one **1.55**



$C_{16}H_{23}NO_6S$ M= 357.42 g.mol^{-1}

Synthesise according to a "one pot" procedure: A solution of **1.21-js** (1.67g, 7.01 mmol, 1.0 eq) and *N*-allyl-*N*-(4-methoxy-phenyl)-methanesulfonamide (2.0g, 8.23 mmol, 1.2 eq) in 1,2-dichloroethane (7 mL) was degassed by refluxing under a nitrogen for 20 minutes. DLP (140 mg, 0.35 mmol, 0.05 eq) were added to the reaction mixture every 1h30 until the complete consumption of the starting material. Then DLP (560mg, 1.40 mmol, 0.2 eq) were added to the reaction mixture every 1h00. After the addition of 1.80 eq of DLP (0.40 eq + 1.40 eq), the mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 939 mg (38%) of **1.55** as a colorless oil.

The spectral data of **1.55** are reported below:

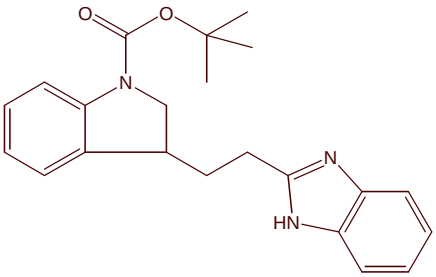
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.77-1.87 (m, 1H, C*H*HCH$_2$CO), 2.08-2.16 (m, 1H, CH*H*CH$_2$CO), 2.66 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, C*H$_2$*CO), 2.83 (s, 3H, SO$_2$C*H$_3$*), 3.32-3.37 (m, 1H, NC*H*H), 3.43 (s, 6H, 2OC*H$_3$*), 3.57-3.61 (m, 1H, NCH*H*), 3.79 (s, 3H, OC*H$_3$*), 4.04 (t, 1H, *J*= 9.8 Hz, C*H*), 4.44 (s, 1H, C*H*(OCH$_3$)$_2$), 6.75 (dd, 1H, J_1= 8.8 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 6.78 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar), 7.31 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	27.6 (*C*H$_2$CH$_2$CO), 34.0 (*C*H$_2$CO), 39.7, 39.9 (*C*H et SO$_2$*C*H$_3$), 55.3, 55.8 (CH(O*C*H$_3$)$_2$ et O*C*H$_3$), 56.4 (N*C*H$_2$), 104.6 (*C*H(OCH$_3$)$_2$), 111.1, 113.4, 114.8 (3*C*Har), 135.3, 136.1, 156.9 (3*C*ar), 204.9 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2940, 2834, 1730, 1488, 1360, 1165, 1071, 1039, 956
MS (m/z) (IC, NH_3)	358 [MH]$^+$, 375 [MNH$_4$]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 357.1246 Erreur : -0.2ppm Trouvée 357.1245

3.4. Synthèse d'imidazoles et de benzimidazoles

General Procedure :

To a solution of dione (n mmol) in toluene (5n mL) were added diamine (1.1n mmol) and a catalytic amount of *p*-TsOH. The reaction mixture was refluxed until the complete consumption of the starting material, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*.

3-[2-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-ethyl]-2,3-dihydro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester **1.64**



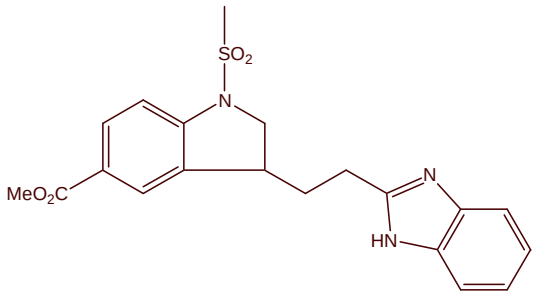
$C_{22}H_{25}N_3O_2$ M= 363.46 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 57 mg of **1.50** (0.16 mmol, 1.0 eq), 20 mg of 1,2-phenylenediamine (0.18 mmol, 1.1 eq), *p*-TsOH (cat.) and 1 mL of toluene. The mixture was refluxed for 2h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 6/4) yielding 50 mg (86%) of **1.64** as a yellow oil.

The spectral data of **1.64** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.53 (sé, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.05-2.10 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.28-2.35 (m, 1H, CH*H*CH$_2$C(N)), 2.90-2.96 (m, 2H, C*H*$_2$C(N)), 3.35-3.40 (m, 1H, NC*H*H), 3.62-3.70 (m, 1H, NCH*H*), 4.05 (t, 1H, *J*= 10.4 Hz, C*H*), 6.87 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, 1*H*ar), 7.07 (d, 1H, *J*= 6.8 Hz, 1*H*ar), 7.15 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, 1*H*ar), 7.20-7.23 (m, 2H, 2*H*ar), 7.54 (sé, 2H, 2*H*ar), 7.84 (sé, 1H, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	26.5 (*C*H$_2$CH$_2$C(N)), 28.5 (C(*C*H$_3$)$_3$), 33.6 (*C*H$_2$C(N)), 38.9 (*C*H), 53.4 (*C*H$_2$N), 80.7 (*C*(CH$_3$)$_3$), 114.8-128.9 (8*C*Har et 4*C*ar), 152.4-152.5 (*C*=N), 154.3 (N*C*(O)O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3468, 2977, 2931, 1704, 1598, 1537, 1485, 1454, 1392, 1264, 1170, 1148
MS (m/z) (IC, NH_3)	364 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 363.1947 Erreur : 2.0 ppm Trouvée 363.1954

3-[2-(1*H*-Benzoimidazol-2-yl)-ethyl]-1-methanesulfonyl-2,3-dihydro-1*H*-indole-5-carboxylic acid methyl ester **1.65**



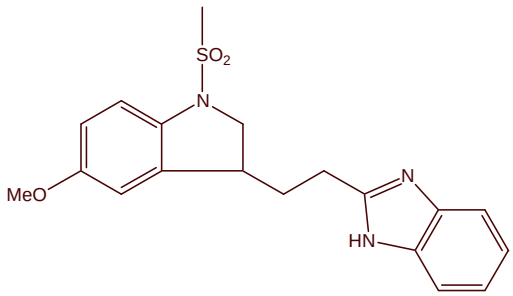
$C_{20}H_{21}N_3O_4S$ M= 399.46 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 70 mg of **1.54** (0.18 mmol, 1.0 eq), 25 mg of 1,2-phenylenediamine (0.23 mmol, 1.3 eq), *p*-TsOH (cat.) and 1 mL of toluene. The mixture was refluxed for 1h30.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 4/6) yielding 58 mg (80%) of **1.65** as a yellow foarm.

The spectral data of **1.65** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.06-2.16 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(NN), 2.32-2.40 (m, 1H, CH*H*CH$_2$C(N)), 2.84 (s, 3H, SO$_2$C*H*$_3$), 2.96-3.00 (m, 2H, C*H*$_2$C(N)), 3.40-3.47 (m, 1H, NC*H*H), 3.64-3.72 (m, 1H, NCH*H*), 3.84 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.03 (t, 1H, *J*= 9.8 Hz, C*H*), 7.18-7.20 (m, 2H, 2*H*ar), 7.33 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 7.51-7.55 (m, 2H, 2*H*ar), 7.77 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	26.4 (*C*H$_2$CH$_2$C(N)), 32.9 (*C*H$_2$C(N)), 35.4, 38.9 (*C*H et SO$_2$*C*H$_3$), 52.2 (O*C*H$_3$), 56.1 (N*C*H$_2$), 112.5, 114.7, 122.5, 126.3, 131.0 (7*C*Har), 125.4, 134.3, 138.3-138.7, 145.7 (5*C*ar), 153.8 (*C*=N), 166.6 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2949, 2351, 1714, 1607, 1542, 1484, 1440, 1348, 1263, 1164, 1118
MS (m/z) (IC, NH_3)	400 $[MH]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 399.1253 Erreur : -0.5 ppm Trouvée 399.1251

2-[2-(1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-1*H*-benzoimidazole **1.66**



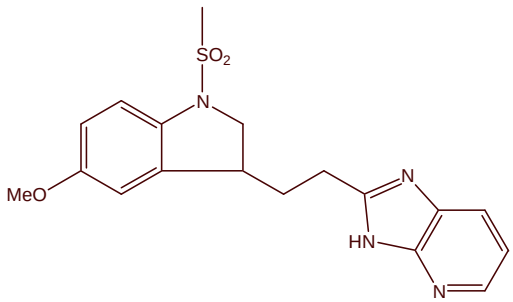
$C_{19}H_{21}N_3O_3S$ M= 371.45 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 62 mg of **1.55** (0.17 mmol, 1.0 eq), 20 mg of 1,2-phenylenediamine (0.18 mmol, 1.1 eq), *p*-TsOH (cat.) and 1 mL of toluene. The mixture was refluxed for 1h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 4/6) yielding 30 mg (46%) of **1.66** as a yellow oil.

The spectral data of **1.66** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.03-2.12 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.32-2.40 (m, 1H, CH*H*CH$_2$C(N)), 2.77 (s, 3H, SO$_2$C*H$_3$*), 2.95 (td, 2H, J_1= 7.8 Hz, J_2= 2.2 Hz, C*H$_2$*C(N)), 3.36-3.43 (m, 1H, NC*H*H), 3.61 (dd, 1H, J_1= 10.8 Hz, J_2= 6.0 Hz, NCH*H*), 3.67 (s, 3H, OC*H$_3$*), 3.97 (t, 1H, *J*= 9.0 Hz, C*H*), 6.68-6.70 (m, 2H, 2*H*ar), 7.20 (dd, 2H, J_1= 6.0 Hz, J_2= 3.2 Hz, 2*H*ar), 7.26 (d, 1H, *J*= 9.6 Hz, 1*H*ar), 7.54 (dd, 2H, J_1= 5.6 Hz, J_2= 3.2 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	26.5 (*C*H$_2$CH$_2$C(N)), 32.9 (*C*H$_2$C(N)), 33.9, 39.8 (*C*H et SO$_2$*C*H$_3$), 55.8 (O*C*H$_3$), 56.2 (N*C*H$_2$), 111.0, 114.6, 114.6, 122.5 (7*C*Har), 135.0, 135.8, 142.1-142.6 (4*C*ar), 153.9, 156.9 (1*C*ar et *C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3446, 2940, 1535, 1488, 1348, 1161, 1034, 957
MS (m/z) (IC, NH_3)	372 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 371.1304 Erreur : 3.6 ppm Trouvée 371.1317

2-[2-(1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-3*H*-imidazo[4,5-*b*]pyridine **1.67**



$C_{18}H_{20}N_4O_3S$ M= 374.44 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 61 mg of **1.55** (0.17 mmol, 1.0 eq), 22 mg of 2,3-diaminopyridine (0.20 mmol, 1.1 eq), *p*-TsOH (cat.) and 1 mL of toluene. The mixture was refluxed for 2h30.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (from pet.ether/AcOEt: 1/1 to CH_2Cl_2/EtOH: 95/5) yielding 33 mg (54%) of starting material **1.55** and 20 mg (32%) of **1.67** as a yellow oil.

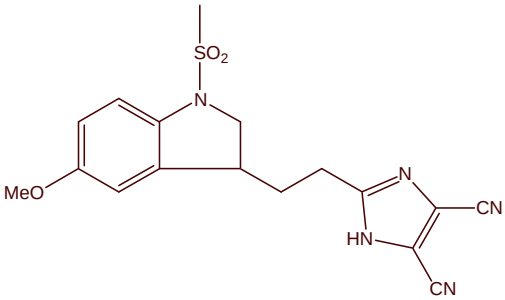
The spectral data of **1.67** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.19-2.28 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.41-2.52 (m, 1H, CH*H*CH$_2$C(N)), 2.84 (s, 3H, SO$_2$C*H$_3$*), 3.07-3.13 (m, 2H, C*H$_2$*C(N)), 3.48-3.56 (m, 1H, NC*H*H), 3.74 (s, 3H, OC*H$_3$*), 3.77-3.81 (m, 1H, NCH*H*), 4.09 (t, 1H, *J*=

	9.2 Hz, C*H*), 6.74 (dd, 1H, J_1= 8.8 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 6.81 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar), 7.25 (dd, 1H, J_1= 7.8 Hz, J_2= 4.6 Hz, 1*H*ar), 7.32 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 8.02 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 8.26 (d, 1H, *J*= 4.0 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	27.0 ($CH_2CH_2C(N)$), 32.6 ($CH_2C(N)$), 34.1, 39.8 (*C*H et SO_2CH_3), 55.9 (OCH_3), 56.3 (NCH_2), 111.3-118.3 (6*C*Har), 135.3, 135.7, 142.1-142.6 (4*C*ar), 155.7, 156.9 (1*C*ar et *C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3434, 1547, 1488, 1349, 1161, 1006
MS (m/z) (IC, NH_3)	375 $[MH]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 372.1256 Erreur : -4.1 ppm Trouvée 372.1241

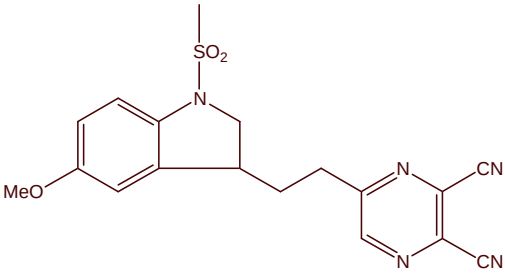
2-[2-(1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-1*H*-imidazole-4,5-dicarbonitrile **1.68**

5-[2-(1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-pyrazine-2,3-dicarbonitrile **1.69**



1.68

$C_{17}H_{17}N_5O_3S$ M= 371.41 $g.mol^{-1}$



1.69

$C_{18}H_{17}N_5O_3S$ M= 383.43 $g.mol^{-1}$

Synthesise according to the general procedure with 62 mg of **1.55** (0.17 mmol, 1.0 eq), 21 mg of diaminomaleonitrile (0.19 mmol, 1.1 eq), *p*-TsOH (cat.) and 1 mL of toluene. The mixture was refluxed for 4h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 7/3 to 1/1) yielding 14 mg (23%) of starting material **1.55**, 29 mg (45%) of **1.69** as a yellow oil and 14 mg (22%) of **1.68** as a yellow oil.

The spectral data of **1.68** and **1.69** are reported below:

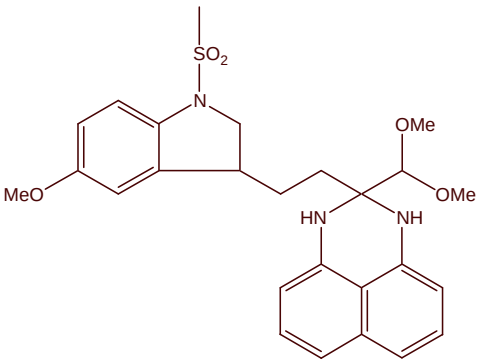
1.68:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.12-2.33 (m, 2H, C*H*$_2$CH$_2$C(N)), 2.79-2.88 (m, 2H, C*H*$_2$C(N)), 2.92 (s, 3H, SO$_2$C*H*$_3$), 3.41-3.47 (m, 2H, NC*H*$_2$), 3.78 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.99 (t, 1H, *J*= 9.8 Hz, C*H*), 6.69 (s, 1H, 1*H*ar), 6.76 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, 1*H*ar), 7.23 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz,1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	24.9 (*C*H$_2$CH$_2$C(N)), 32.3 (*C*H$_2$C(N)), 34.4, 39.2 (*C*H et SO$_2$*C*H$_3$), 55.8 (N*C*H$_2$), 55.9 (O*C*H$_3$), 113.0, 113.7 (2*C*N), 111.4, 113.6, 114.3 (3*C*Har), 134.8, 135.0, 147.3, 153.4 (4*C*ar), 156.9, 157.0 (1*C*ar et *C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3653, 3382, 2933, 2237, 1488, 1349, 1161, 1034, 958, 812
MS (m/z) (IC, NH_3)	372 $[MH]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 371.1052 Erreur : 0.3 ppm Trouvée 371.1053

1.69:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.13-2.22 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.27-2.36 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.86 (s, 3H, SO$_2$C*H*$_3$), 2.99-3.12 (m, 2H, C*H*$_2$C=N), 3.48-3.55 (m, 1H, NCH*H*), 3.75-3.80 (m, 1H, NCH*H*), 3.78 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.04 (t, 1H, *J*= 9.4 Hz, C*H*), 6.70 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar), 6.73 (dd, 1H, J_1= 8.8 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 7.27 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, 1*H*ar), 8.70 (s, 1H, C*H*=N)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	32.1 (*C*H$_2$CH$_2$C(N)), 32.8 (*C*H$_2$C(N)), 34.0, 39.4 (*C*H et SO$_2$*C*H$_3$), 55.9 (O*C*H$_3$), 56.0 (N*C*H$_2$), 112.97, 113.03 (2*C*N), 111.4, 113.4, 114.6 (3*C*Har), 131.3, 133.0 (2*C*-CN), 134.9, 135.4 (2*C*ar), 147.3 (*C*H=N), 156.8 (1*C*ar), 161.0 (*C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2359, 1488, 1436, 1350, 1162, 1116, 1034, 957
MS (m/z) (IC, NH_3)	384 $[MH]^+$, 401 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculated 383.1052 Error: 0.3 ppm Found 383.1053

2-Dimethoxymethyl-2-[2-(1-methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-2,3-dihydro-1*H*-perimidine 1.70



$C_{26}H_{31}N_3O_5S$ M= 497.61 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 59 mg of **1.55** (0.17 mmol, 1.0 eq), 33 mg of 1,8-diaminonaphtalene (0.21 mmol, 1.2 eq), *p*-TsOH (cat.) and 1 mL of toluene. The mixture was refluxed for 40 min.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 63 mg (74%) of **1.70** as a light pink foarm.

The spectral data of **1.70** are reported below:

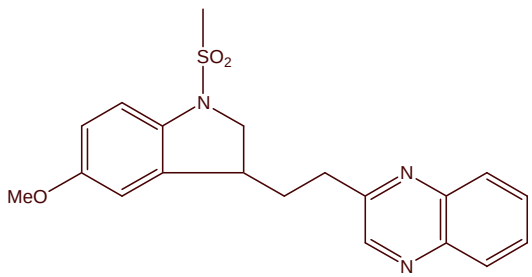
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.77-1.86 (m, 3H, C*H*HCH_2C-N_2 et CH_2C-N_2), 2.08-2.15 (m, 1H, CH*H*CH_2C-N_2), 2.79 (s, 3H, SO_2CH_3), 3.28-3.36 (m, 1H, NC*H*H), 3.46 (2s, 2*3H, 2OCH_3), 3.61 (dd, 1H, J_1= 10.6 Hz, J_2= 7.0 Hz, NC*H*H), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 4.08 (td, 1H, J_1= 9.8 Hz, J_2= 1.2 Hz, C*H*), 4.31 (s, 1H, C*H*(OCH_3)$_2$), 4.51 (sé, 2H, 2N*H*), 6.47 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2*H*ar), 6.70 (dd, 1H, J_1= 8.8 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 6.74 (dd, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar), 7.10 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.21 (td, 2H, J_1= 7.8 Hz, J_2= 1.2 Hz, 2*H*ar), 7.28 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	27.9, 29.4 (CH_2CH_2C-N_2 et CH_2C-N_2), 33.9, 40.6 (*C*H et SO_2CH_3), 55.8 (O*C*H_3), 56.6 (N*C*H_2), 59.1, 59.2 (2O*C*H_3), 70.3 (*C*N_2), 105.2, 110.9, 113.2, 114.8, 116.9, 127.4 (9*C*Har), 107.0 (*C*H(OCH_3)$_2$), 112.1, 134.5, 135.1, 137.0, 139.8, 156.8 (7*C*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3403, 2936, 2834, 1741, 1603, 1488, 1360, 1165, 1075, 1038, 956

3.5. Synthèse de pyrazines et de quinoxalines

General Procedure :

To a solution of dione (n mmol) in THF (n mL) and water (n mL) were added a catalytic amount of p-TsOH. The mixture was stirred at 50°C until the complete consumption of the starting material, then diamine (1.1n mmol) were added and the reaction mixture was stirred at 50°C for further hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was extracted twice with ethyl acetate. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo.

2-[2-(1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-quinoxaline **1.71**



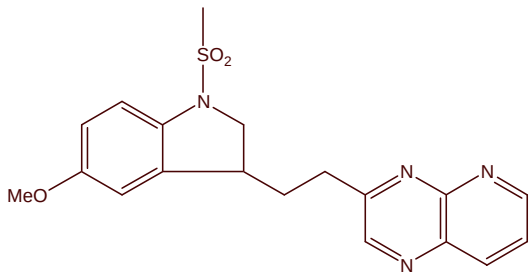
$C_{20}H_{21}N_3O_3S$ M= 383.47 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 58 mg of **1.55** (0.16 mmol, 1.0 eq), *p*-TsOH (cat.), 0.2 mL of THF and 0.2 mL of water. After the addition of 21 mg of 1,2-phenylene diamine (0.19 mmol, 1.2 eq), the mixture was stirred at 50°C for 2h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 29 mg (48%) of **1.71** as a yellow oil.

The spectral data of **1.71** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.10-2.19 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.34-2.46 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.86 (s, 3H, SO$_2$C*H$_3$*), 3.13 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, C*H$_2$*C(N)), 3.46-3.53 (m, 1H, NC*H*H), 3.77 (s, 3H, OC*H$_3$*), 3.77-3.82 (m, 1H, NC*H*H), 4.15 (t, 1H, *J*= 9.6 Hz, C*H*), 6.75 (dd, 1H, *J$_1$*= 8.8 Hz, *J$_2$*= 2.4 Hz, 1*H*ar), 6.83 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar), 7.34 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz,1*H*ar), 7.72-7.79 (m, 2H, 2*H*ar), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 8.09 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 8.75 (s, 1H, C*H*=N)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	33.4, 33.8 (*C*H$_2$CH$_2$C(N) et *C*H$_2$C(N)), 34.0, 40.0 (*C*H et SO$_2$*C*H$_3$), 55.9 (O*C*H$_3$), 56.5 (N*C*H$_2$), 111.3, 113.3, 114.8, 129.0, 129.4, 130.3 (7*C*Har), 135.4, 136.1, 141.5, 142.3 (4*C*ar), 146.6 (*C*H=N), 156.0 (1*C*ar), 156.9 (*C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2936, 2360, 1489, 1361, 1165, 1038, 987, 956, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	384 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 383.1304 Erreur : 0.0 ppm Trouvée 383.1304

3-[2-(1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-pyrido[2,3-*b*]pyrazine **1.72**



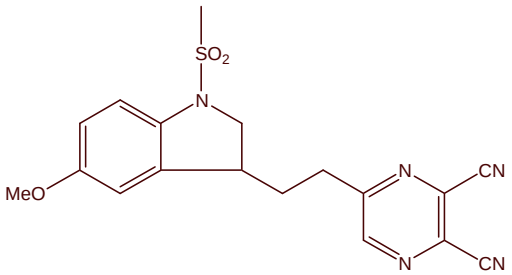
$C_{19}H_{20}N_4O_3S$ M= 384.45 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 70 mg of **1.55** (0.2 mmol, 1.0 eq), *p*-TsOH (cat.), 0.2 mL of THF and 0.2 mL of water. After the addition of 26 mg of 2,3-diaminopyridine (0.23 mmol, 1.2 eq), the mixture was stirred at room temperature for 1h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 2/8) yielding 39 mg (51%) of **1.72** as a colorless oil.

The spectral data of **1.72** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.20-2.30 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.48-2.57 (m, 1H, C*H*HCH$_2$C(N)), 2.87 (s, 3H, SO$_2$C*H$_3$*), 3.17-3.22 (m, 2H, C*H$_2$*C(N)), 3.52-3.59 (m, 1H, NC*H*H), 3.76 (s, 3H, OC*H$_3$*), 3.77-3.81 (m, 1H, NC*H*H), 4.15 (t, 1H, *J*= 9.2 Hz, C*H*), 6.74 (dd, 1H, *J$_1$*= 8.4 Hz, *J$_2$*= 2.6 Hz, 1*H*ar), 6.81 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, 1*H*ar), 7.32 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, 1*H*ar), 7.71 (dd, 1H, *J$_1$*= 8.4 Hz, *J$_2$*= 4.4 Hz, 1*H*ar), 8.47 (dd, 1H, *J$_1$*= 8.4 Hz, *J$_2$*= 1.6 Hz, 1*H*ar), 8.84 (s, 1H, C*H*=N), 9.15 (dd, 1H, *J$_1$*= 4.2 Hz, *J$_2$*= 1.8 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	33.0, 33.1 (*C*H$_2$CH$_2$C(N) et *C*H$_2$C(N)), 34.0, 39.9 (*C*H et SO$_2$*C*H$_3$), 55.8 (O*C*H$_3$), 56.4 (*C*H$_2$N), 111.0, 113.6, 114.7, 124.9, 138.4, 146.9 (6*C*Har), 135.3, 135.8, 136.5, 150.8, 156.8 (5*C*ar), 154.2 (*C*H=N), 159.8 (*C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2937, 1738, 1487, 1361, 1165, 1114, 1039, 956, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	385 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 384.1256 Erreur : -0.1 ppm Trouvée 384.1256

5-[2-(1-Methanesulfonyl-5-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl]-pyrazine-2,3-dicarbonitrile **1.69**

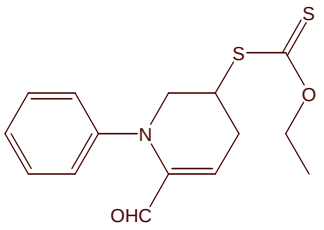


$C_{18}H_{17}N_5O_3S$ M= 383.43 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 57 mg of **1.55** (0.16 mmol, 1.0 eq), *p*-TsOH (cat.), 0.2 mL of THF and 0.2 mL of water. After the addition of 20 mg of diaminomaleonitrile (0.19 mmol, 1.2 eq), the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 54 mg (89%) of **1.69** as a yellow solid.

3.6. Synthèse d'une tétrahydro-pyridine

Dithiocarbonic acid ethyl ester (6-formyl-1-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyridin-3-yl) ester **1.75**



$C_{15}H_{17}NO_2S_2$ M= 307.43 g.mol^{-1}

A solution of **1.49** (57 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) in formic acid (5.7 mL) was stirred for 50 min at room temperature under nitrogen. The resulting mixture was diluted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and with an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude mixture can be used in the next step without further purification.

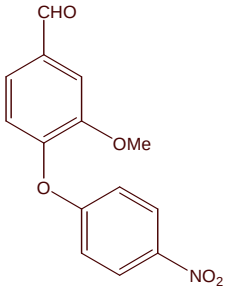
The spectral data of **1.75** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.22 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 2.46 (ddd, 1H, J_1= 24.0 Hz, J_2= 9.0 Hz, J_3= 3.5 Hz, CH*H*CHS), 2.85 (dé, 1H, *J*= 19.5 Hz, C*H*HCHS), 3.52 (dd, 1H, J_1= 12.8 Hz, J_2= 9.2 Hz, NC*H*H), 3.87-3.93 (m, 1H, C*H*S), 4.03 (d, 1H, *J*= 12.8 Hz, NC*H*H), 4.50-4.55 (m, 2H, OCH_2CH_3), 6.21 (sé, 1H, C*H*=C), 6.90 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.04 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, 1*H*ar), 7.27 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2*H*ar), 9.25 (s, 1H, C*H*O)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.5 (OCH_2CH_3), 29.3 (CH_2CHS), 41.4 (*C*HS), 55.8 (NCH_2), 70.1 (OCH_2CH_3), 122.1, 123.3, 125.5, 129.3 (5*C*Har et *C*H=C), 143.3, 146.9 (1*C*ar et CH=*C*), 188.5 (*C*HO), 212.1 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2926, 1711, 1620, 1598, 1493, 1224, 1112, 1052
MS (m/z) (IC, NH_3)	308 $[MH]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 307.0701 Erreur : -0.9 ppm Trouvée 307.0698

4. Synthèse d'un nouveau support soluble

4.1. Synthèse de l'attache 1

3-Methoxy-4-(4-nitro-phenoxy)-benzaldehyde **3.11**



$C_{14}H_{11}NO_5$ M= 273.24 g.mol^{-1}

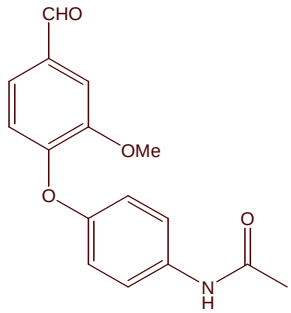
The procedure used was described by Vivek Ravi Mudeliar[154]:

To a solution of vanillin (10.0 g, 65.8 mmol, 1.0 eq) in DMF (60 mL) were added 1-chloro-4-nitrobenzene (11.5 g, 72.7 mmol, 1.1 eq) and potassium carbonate (9.99 g, 72.3 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at 120°C for 33h, cooled to room temperature and diluted with 150 mL of water. The solid formed was filtered and washed with water. 17.0 g (94%) of **3.11** was obtained as a white solid (mp= 134°C).

The spectral data of **3.11** are reported below :

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.88 (s, 3H, OC*H*$_3$), 7.00 (d, 2H, *J*= 9.6 Hz, 2*H*ar), 7.24 (d,1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 7.53 (dd, 1H, J_1= 8.4 Hz, J_2= 2.0 Hz, 1*H*ar), 7.58 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, 1*H*ar), 8.22 (d, 2H, *J*= 9.6 Hz, 2*H*ar), 9.99 (s, 1H, C*H*O)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	56.1 (O*C*H$_3$), 115.5, 116.7, 122.1, 125.4, 126.0 (7*C*Har), 134.7, 143.1, 148.1, 152.1, 162.3 (5*C*ar), 190.9 (*C*HO)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1706, 1603, 1585, 1525, 1502, 1490, 1344, 1276, 1237, 1148, 1112, 1034, 872
MS (m/z) (IC, NH_3)	274 $[MH]^+$, 291 $[MNH_4]^+$

N-[4-(4-Formyl-2-methoxy-phenoxy)-phenyl]-acetamide **3.13**



$C_{16}H_{15}NO_4$ M= 285.29 g.mol^{-1}

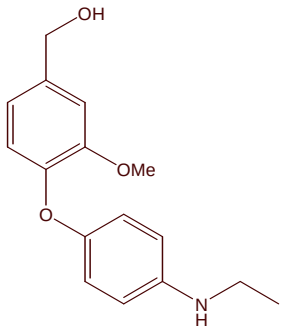
[154] Mudaliar, V.R.; Joshi, V. *Indian J. Chem. Sect.B.*, **1995**, 344, 466.

To a suspension of iron powder (6.21 g, 104 mmol, 5.6 eq) in acetic acid (4.8 mL) was added a solution of **3.11** (5.02 g, 18.4 mmol, 1.0 eq) in acetic acid (35 mL). The reaction mixture was refluxed for 22h, then cooled to 0°C, diluted with 50 mL of ethyl acetate and filtered over a silica pad. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 6/4) yielding 4.46 g (85%) of **3.13** as a light pink solid.

The spectral data of **3.13** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.20 (s, 3H, N-C(O)-C*H*$_3$), 3.97 (s, 3H, OC*H*$_3$), 6.88 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 7.04 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.38 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.36 (s, 1H, 1*H*ar), 7.52 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 9.89 (s, 1H, C*H*O)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	24.5 (N-C(O)-*C*H$_3$), 56.2 (O*C*H$_3$), 110.5, 117.2, 120.3, 121.8, 126.0 (7*C*Har), 132.1, 134.6, 150.8, 151.8, 152.6 (5*C*ar), 168.6 (N-*C*(O)-CH$_3$), 191.1 (*C*HO)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1740, 1703, 1590, 1499, 1464, 1422, 1264, 1229, 1152, 1128, 1036
MS (m/z) (IC, NH_3)	286 $[MH]^+$, 303 $[MNH_4]^+$

[4-(4-Ethylamino-phenoxy)-3-methoxy-phenyl]-methanol **3.16**



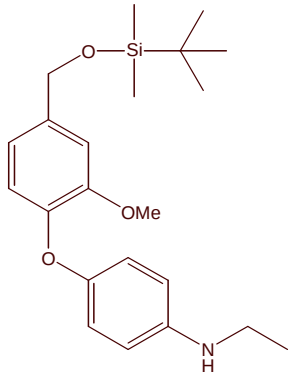
$C_{16}H_{19}NO_3$ M= 273.33 g.mol^{-1}

To a suspension of lithium aluminum hydride (2.37 g, 62.5 mmol, 4.0 eq) in dry THF (100 mL) was added dropwise a solution of **3.13** (4.34 g, 15.2 mol, 1.0 eq) in dry THF (30 mL), at 0°C and under nitrogen. The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature, then refluxed for 2h30 and cooled to 0°C again. To this mixture were successively added dropwise ethyl acetate (50 mL), an aqueous saturated solution of Na_2SO_4 (25 mL) and water (25 mL). The layers were separated. The aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was used in the next step without further purification.

The spectral data of **3.16** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.25 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, NCH$_2$C*H*$_3$), 2.39 (sé, 1H, N*H*), 3.12 (q, 2H, *J*= 7.0 Hz, NC*H*$_2$CH$_3$), 3.89 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.62 (s, 2H, C*H*$_2$OH), 6.57 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 6.74-6.81 (m, 2H, 2*H*ar), 6.86 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.00 (s, 1H, 1*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3615, 2934, 2874, 2360, 1505, 1265, 1227, 1152, 1041, 903, 832
MS (m/z) (IC, NH_3)	274 $[MH]^+$

{4-[4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methoxy-phenoxy]-phenyl}-ethyl-amine **3.17**



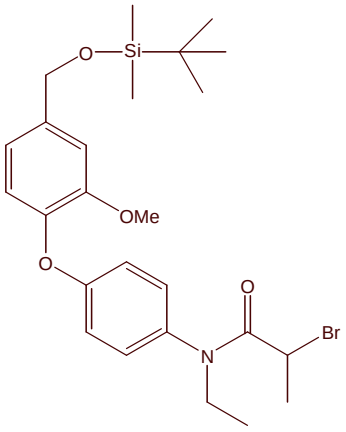
$C_{22}H_{33}NO_3Si$ M= 387.59 g.mol^{-1}

To a solution of crude **3.16** (15.2 mmol, 1.0 eq) in dry dichloromethane (50 mL) were added successively DMAP (1.33g, 10.9 mmol, 0.7 eq), *tert*-butyl dimethylsilyl chloride (2.55g, 16.9 mmol, 1.1 eq) and triethylamine (6.6 mL, 47.4 mmol, 3.1 eq). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15h and then diluted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was used in the next step without further purification.

The spectral data of **3.17** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.10 (s, 6H, Si(C*H*$_3$)$_2$), 0.94 (s, 9H, SiC(C*H*$_3$)$_3$), 1.25 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, NCH$_2$C*H*$_3$), 3.12 (q, 2H, *J*= 7.0 Hz, NC*H*$_2$CH$_3$), 3.88 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.70 (s, 2H, C*H*$_2$O), 6.57 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 6.76 (s, 2H, 2*H*ar), 6.86 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 6.99 (s, 1H, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	-5.2 (Si(*C*H$_3$)$_2$), 14.9 (NCH$_2$*C*H$_3$), 18.9 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 26.0 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 39.1 (N*C*H$_2$CH$_3$), 56.0 (O*C*H$_3$), 64.7 (*C*H$_2$O), 110.4, 113.7, 118.0, 118.2, 120.0 (7*C*Har), 136.5, 144.7, 146.4, 148.9 (5*C*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2955, 2930, 2857, 1597, 1504, 1463, 1373, 1256, 1228, 1155, 1097, 1041, 989
MS (m/z) (IC, NH_3)	388 [MH]$^+$

2-Bromo-*N*-{4-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methoxy-phenoxy]-phenyl}-*N*-ethyl-propionamide **3.18**



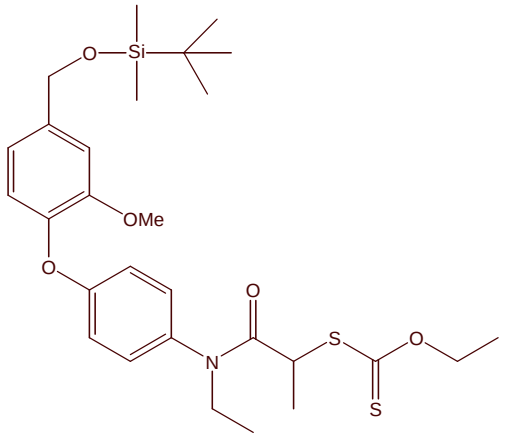
$C_{25}H_{36}BrNO_4Si$ M= 522.55 g.mol^{-1}

To a solution of crude **3.17** (8.69 mmol, 1.0 eq) in dry dichloromethane (28 mL), at 0°C, under nitrogen, were successively added DMAP (1.87g, 15.3 mmol, 1.7 eq) and dropwise 2-bromopropionyl bromide (1.10 mL, 10.5 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 30 min and then diluted with dichloromethane. This layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding the white solid **3.18** (2.56 g, 56% over 3 steps), as a 4/1 mixture of 2 rotamers, (mp= 72°C).

The spectral data of **3.18** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.13 (s, 6H, Si(C*H*$_3$)$_2$), 0.96 (s, 9H, SiC(C*H*$_3$)$_3$), 1.25 (t, 3H, *J*= 6.8 Hz, NCH$_2$C*H*$_3$), 1.56 (d, 0.7H, *J*= 6.8 Hz, CHC*H*$_3$'), 1.72 (d, 2.3H *J*= 6.8 Hz, CHC*H*$_3$), 3.71 (m, 2H, NC*H*$_2$CH$_3$), 3.84 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.23 (q, 1H, *J*= 6.8 Hz, C*H*CH$_3$), 4.75 (s, 2H, C*H*$_2$O), 6.90 (d, 1H, *J*= 6.8 Hz, 1*H*ar), 6.94 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.02 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.06-7.13 (m, 2H, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	-5.1 (Si(*C*H$_3$)$_2$), 12.7 (NCH$_2$*C*H$_3$), 18.5 (Si*C*(CH$_3$)$_3$), 21.9 (CH*C*H$_3$), 26.1 (SiC(*C*H$_3$)$_3$), 39.7 (*C*HCH$_3$), 45.0 (N*C*H$_2$CH$_3$), 56.0 (O*C*H$_3$), 64.7 (*C*H$_2$O), 111.0, 117.4, 118.6, 121.9, 129.4 (7*C*Har), 135.1, 139.6, 142.6, 151.7, 158.5 (5*C*ar), 169.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2956, 2931, 2857, 1669, 1502, 1462, 1418, 1374, 1287, 1258, 1156, 1101, 1039

Dithiocarbonic acid [1-({4-[4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxymethyl)-2-methoxy-phenoxy]-phenyl}-ethyl-carbamoyl)-ethyl] ester ethyl ester **3.19**



$C_{28}H_{41}NO_5S_2Si$ M= 563.85 g.mol^{-1}

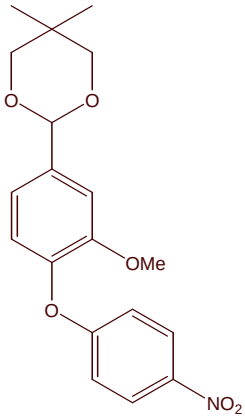
To a solution of **3.18** (387 mg, 1.00 mmol, 1.0 eq) in acetonitrile (7.6 mL), at 0°C, under nitrogen, were added portionwise potassium ethylxanthogenate (358 mg, 2.23 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h30 and then diluted with diethyl ether. This layer was washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 319 mg (57%, 32% over 4 steps) of **3.19** as a white solid.

The spectral data of **3.19** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.13 (s, 6H, Si(CH_3)$_2$), 0.97 (s, 9H, SiC(CH_3)$_3$), 1.11 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, NCH_2CH_3), 1.33 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, OCH_2CH_3), 1.46 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz, $CHCH_3$), 3.64-3.69 (m, 1H, NCH*H*), 3.74-3.79 (m, 1H, NC*H*H), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.36 (q, 1H, *J*= 6.8 Hz, C*H*CH_3), 4.50-4.55 (m, 2H, OCH_2CH_3), 4.75 (s, 2H, CH_2O), 6.88 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 6.93 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 6.99 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.06 (s, 1H, 1*H*ar), 7.14 (d, 2H, J= 8.4 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	-4.9 (Si(CH_3)$_2$), 12.9 (NCH_2CH_3), 13.8 (OCH_2CH_3), 18.3 ($CHCH_3$), 18.9 (Si*C*(CH_3)$_3$), 26.0 (SiC(CH_3)$_3$), 44.7 (NCH_2CH_3), 46.9 (*C*HCH_3), 55.9 (OCH_3), 64.6 (CH_2O), 69.9 (OCH_2CH_3), 110.7, 117.6, 119.5, 121.5, 129.6 (7*C*Har), 135.3, 139.3, 142.8, 151.5, 158.1 (5*C*ar), 170.2 (*C*=O), 213.0 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2956, 2931, 2857, 1660, 1501, 1463, 1258, 1224, 1156, 1112, 1058, 837

4.2. Synthèse de l'attache 2

2-[3-Methoxy-4-(4-nitro-phenoxy)-phenyl]-5,5-dimethyl-[1,3]dioxane **3.20**



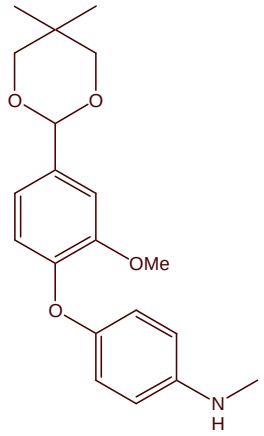
$C_{19}H_{21}NO_6$ M= 359.37 g.mol^{-1}

To a solution of **3.11** (8.26 g, 30.2 mmol, 1.0 eq) in toluene (80 mL) were added 2,2-dimethyl-1,3-propandiol (4.75g, 45.6 mmol, 1.5 eq) and *p*-TsOH (0.39g, 2.02 mmol, 0.07 eq). The reaction mixture equiped with a Dean Stark apparatus was refluxed for 1h30, cooled to room temperature and diluted with ethyl acetate. This organic layer was washed successively with an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$ and with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting mixture was recrystallised from pet.ether/AcOEt yielding 6.37 g (59%) of 3.20 as a white solid (mp= 101°C). The filtrate was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 3.79 g (35%) of **3.20.**

The spectral data of **3.20** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.83 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.68 (d, 2H, J_{AB}= 10.8 Hz, OC*H*$_2$), 3.81 (d, 2H, J_{AB}= 10.8 Hz, OC*H*$_2$), 3.82 (s, 3H, OC*H*$_3$), 5.42 (s, 1H, C*H*O$_2$), 6.92 (d, 2H, *J*= 9.4 Hz, 2*H*ar), 7.10 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 7.16 (dd, 1H, J_1= 8.4 Hz, J_2= 1.6 Hz, 1*H*ar), 7.23 (d, 1H, *J*= 1.6 Hz, 1*H*ar), 8.16 (d, 2H, *J*= 9.4 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.9 (*C*H$_3$), 23.2 (*C*H$_3$), 30.3 (*C*(CH$_3$)$_2$), 55.8 (O*C*H$_3$), 77.7 (2O*C*H$_2$), 101.1 (*C*HO$_2$), 110.9, 115.9, 119.4, 122.4, 125.8 (7*C*Har), 137.5, 142.4, 142.8, 151.5, 163.5 (5*C*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2958, 2847, 1612, 1590, 1524, 1491, 1343, 1281, 1238, 1163, 1106, 1036, 982, 848
MS (m/z) (IC, NH_3)	360 [MH]$^+$

{4-[4-(5,5-Dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenoxy]-phenyl}-methyl-amine **3.22**



$C_{20}H_{25}NO_4$ M= 343.42 g.mol^{-1}

The procedure used was previously described by Saul Kadin[155]:

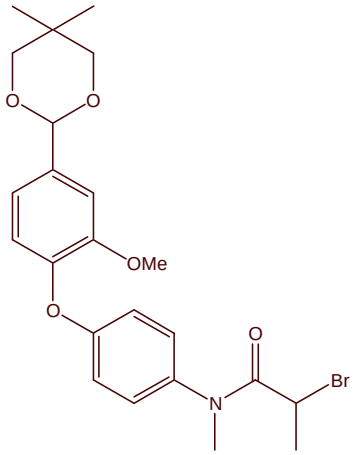
To a solution of **3.20** (7.2 g, 20.0 mmol, 1.0 eq) in ethyl acetate (150 mL) were added Pd/C 10% (1.40g). The mixture was stirred for three weeks under a hydrogen atmosphere, then filtered over a silica pad and concentrated *in vacuo*.
A solution of the crude amine (19.8 mmol, 1.0 eq), succinimide (2.59g, 24.1 mmol, 1.3 eq) and a 37% aqueous solution of formaldehyde (1.8 mL, 22.2 mmol, 1.1 eq) in ethanol (90 mL) was refluxed for 9h. After cooling to 0°C, the precipitate formed was filtered off and washed with diethyl ether at 0°C.
To a solution of this solid in DMSO (26 mL) were added portionwise sodium borohydride (684 mg, 18.1 mmol, 1.3 eq). The mixture was stirred at 100°C for 2h, then cooled to room temperature and poured into 300 mL of cooled water. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 5.07 g (74% over 2 steps) of **3.22** as a light pink solid.

The spectral data of **3.22** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.81 (s, 3H, C*H₃*), 1.31 (s, 3H, C*H₃*), 2.83 (s, 3H, NC*H₃*), 3.66 (d, 2H, J_{AB}= 10.8 Hz, OC*H₂*), 3.78 (d, 2H, J_{AB}= 11.2 Hz, OC*H₂*), 3.93 (s, 3H, OC*H₃*), 5.37 (s, 1H, C*H*O_2), 6.58 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 6.79 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 6.88 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 6.97 (dd, 1H, J_1= 8.4 Hz, J_2= 1.6 Hz, 1*H*ar), 7.16 (d, 1H, *J*= 1.6 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.0, 23.2 (2*C*H_3), 30.3 (*C*(CH_3)$_2$), 31.4 (N*C*H_3), 56.1 (O*C*H_3), 77.8 (2O*C*H_2), 101.6 (*C*HO_2), 110.1, 113.4, 117.8, 118.8, 120.2 (7*C*Har), 133.5, 145.6, 148.0, 148.4, 150.3 (5*C*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3405, 2956, 2845, 1600, 1506, 1464, 1392, 1277, 1228, 1161, 1105, 1038, 1025, 982
MS (m/z) (IC, NH_3)	344 [MH]$^+$

[155] Kadin, S.B. *J.Org.Chem.* 38, 7, **1973**, 1348-1350

2-Bromo-*N*-{4-[4-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenoxy]-phenyl}-*N*-methyl-propionamide **3.23**



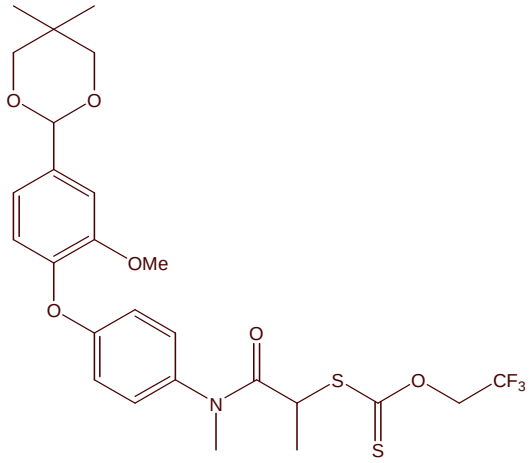
$C_{23}H_{28}BrNO_5$ M= 478.38 g.mol^{-1}

To a solution of **3.22** (139 mg, 0.40 mmol, 1.0 eq) in dry dichloromethane (1.3 mL), at 0°C, under nitrogen, were added successively DMAP (52 mg, 0.42 mmol, 1.1 eq) and dropwise 2-bromopropionyl bromide (50 µL, 0.48 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h30 and then diluted with dichloromethane. This layer was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 103 mg (53%) of **3.23** as a white solid (mp= 141-144°C).

The spectral data of **3.23** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.82 (s, 3H, C*H₃*), 1.32 (s, 3H, C*H₃*), 1.72 (d, 3H, *J*= 6.4 Hz, CHC*H₃*), 3.26 (s, 3H, NC*H₃*), 3.58 (d, 2H, J_{AB}= 10.8 Hz, OC*H₂*), 3.80 (d, 2H, J_{AB}= 10.8 Hz, OC*H₂*), 3.87 (s, 3H, OC*H₃*), 4.29 (q, 1H, *J*= 6.4 Hz, C*H*CH$_3$), 5.41 (s, 1H, C*H*O$_2$), 6.93 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.06 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.11 (dd, 1H, J_1= 8.4 Hz, J_2= 1.6 Hz, 1*H*ar), 7.16 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.22 (d, 1H, *J*= 1.6 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.88, 21.93, 23.2 (2*C*H$_3$ et CH*C*H$_3$), 30.3 (*C*(CH$_3$)$_2$), 38.3, 39.1 (N*C*H$_3$ et *C*HCH$_3$), 56.0 (O*C*H$_3$), 77.8 (2O*C*H$_2$), 101.3 (*C*HO$_2$), 110.8, 117.5, 119.2, 121.8, 128.3 (7*C*Har), 136.4, 136.8, 144.1, 151.6, 158.1 (5*C*ar), 169.9 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2957, 2847, 1671, 1504, 1464, 1416, 1384, 1278, 1228, 1164, 1105, 1024, 981, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	478, 480 [MH]$^+$

Dithiocarbonic acid [1-({4-[4-(5,5-dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenoxy]-phenyl}-methyl-carbamoyl)-ethyl] ester (2,2,2-trifluoro-ethyl) ester **3.26**



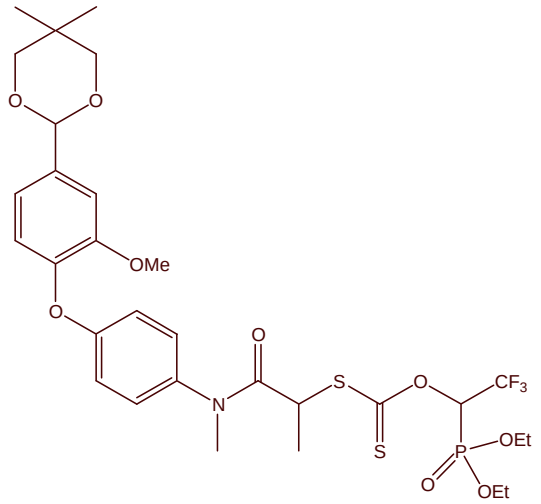
$C_{26}H_{30}F_3NO_6S_2$ M= 573.65 g.mol^{-1}

To a solution of 2,2,2-trifluoroethanol (1.35 mL, 18.5 mmol, 1.2 eq) in dry DMF (28 mL), at 0°C, under nitrogen, were added dropwise carbon disulfide (9.3 mL, 154 mmol, 10 eq) and then portionwise sodium hydride, 80% dispersion in oil (497 mg, 16.5 mmol, 1.1 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h and then a solution of **3.23** (7.40 g, 15.5 mmol, 1.0 eq) in dry DMF (17 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 6h at room temperature and diluted with diethyl ether. This layer was washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 6.25 g (79 %) of **3.26** as a white foarm.

The spectral data of **3.26** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.83 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.49 (d, 3H, *J*= 8.0 Hz, CHC*H*$_3$), 3.26 (s, 3H, NC*H*$_3$), 3.68 (d, 2H, J_{AB}= 10.8 Hz, OC*H*$_2$), 3.80 (d, 2H, J_{AB}= 11.2 Hz, OC*H*$_2$), 3.87 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.43 (q, 1H, *J*= 6.8 Hz, C*H*CH$_3$), 4.79 (m, 2H, OC*H*$_2$CF$_3$), 5.42 (s, 1H, C*H*O$_2$), 6.93 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.03 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 7.11 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.16 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.22 (s, 1H, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	18.3 (CHC*H*$_3$), 21.9, 23.2 (2C*H*$_3$), 30.3 (*C*(CH$_3$)$_2$), 38.1 (NC*H*$_3$), 47.8 (C*H*CH$_3$), 56.0 (OC*H*$_3$), 67.3 (q, *J*= 36 Hz, C*H*$_2$CF$_3$), 77.8 (2OC*H*$_2$), 101.3 (C*H*O$_2$), 110.8, 117.8, 119.2, 121.6, 128.5 (7*C*Har), 122.6 (q, *J*= 276 Hz, *C*F$_3$), 136.3, 137.0, 144.4, 151.6, 158.0 (5*C*ar), 170.2 (*C*=O), 211.8 (*C*=S)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2958, 2848, 1665, 1505, 1382, 1278, 1228, 1194, 1165, 1104
MS (m/z) (IC, NH_3)	574 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 573.1467 Erreur : 0.0 ppm Trouvée 573.1467

{1-[1-({4-[4-(5,5-Dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-2-methoxy-phenoxy]-phenyl}-methyl-carbamoyl)-ethylsulfanylthiocarboxyoxy]-2,2,2-trifluoro-ethyl}-phosphonic acid diethyl ester **3.27**



$C_{30}H_{39}F_3NO_9S_2$ M= 709.73 g.mol^{-1}

To a solution of commercially available (2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-ethyl)-phosphonic acid diethyl ester (116 mg, 0.49 mmol, 1.2 eq) in dry DMF (0.8 mL), at 0°C, under nitrogen, was added dropwise carbon disulfide (260 µL ,4.32 mmol, 11 eq) and then portionwise sodium hydride, 80% dispersion in oil (12.5 mg, 0.42 mmol, 1.0 eq). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h30 and then a solution of **3.23** (196 mg, 0.41 mmol, 1.0 eq) in dry DMF (0.5 mL) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 7h at room temperature and diluted with diethyl ether. This layer was washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 44 mg (22%) of starting material **3.23** and 124 mg (44%) of **3.27**, white solid as a 1/1 mixture of 2 diastereoisomers.

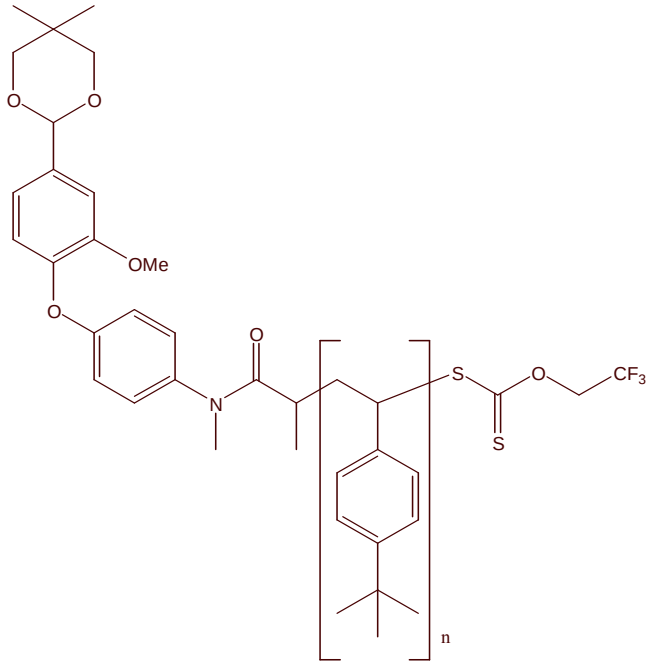
The spectral data of **3.27** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.83 (s, 6H, C*H*$_3$ et C*H*$_3$'), 1.31-1.39 (m, 18H, 2OCH$_2$C*H*$_3$, 2OCH$_2$C*H*$_3$', C*H*$_3$, C*H*$_3$'), 1.51 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz, CHC*H*$_3$), 1.52 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz, CHC*H*$_3$'), 3.26 (s, 3H, NC*H*$_3$), 3.26 (s, 3H, NC*H*$_3$'), 3.68 (d, 4H, J_{AB}= 10.8 Hz, OC*H*$_2$, OC*H*$_2$'), 3.80 (d, 4H, J_{AB}= 11.2 Hz, OC*H*$_2$, OC*H*$_2$'), 3.86 (s, 6H, OC*H*$_3$, OC*H*$_3$'), 4.15-4.30 (m, 8H, 2OC*H*$_2$CH$_3$, 2OC*H*$_2$CH$_3$'), 4.43-4.51 (m, 2H, C*H*CH$_3$, C*H*CH$_3$'), 5.41 (s, 2H, C*H*O$_2$, C*H*O$_2$'), 6.57-6.66 (m, 2H, C*H*P, C*H*P'), 6.92 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar'), 6.93 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.01 (d, 1H, *J*= 6.4 Hz, 1*H*ar'), 7.03 (d, 1H, *J*= 6.0 Hz, 1*H*ar), 7.09-7.12 (m, 2H, 1*H*ar, 1*H*ar'), 7.15 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.16 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar'), 7.21 (s, 2H, 1*H*ar, 1*H*ar')
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	16.26, 16.30 (2OCH$_2$*C*H$_3$, 2OCH$_2$*C*H$_3$'), 18.1, 18.4 (CH*C*H$_3$, CH*C*H$_3$'), 21.9, 23.1 (2*C*H$_3$, 2*C*H$_3$'), 30.3 (*C*(CH$_3$)$_2$, *C*(CH$_3$)$_2$'), 38.02, 38.06 (N*C*H$_3$, N*C*H$_3$'), 48.3, 48.7 (*C*HCH$_3$, *C*HCH$_3$'), 55.9 (O*C*H$_3$, O*C*H$_3$'), 63.9-64.7 (2O*C*H$_2$CH$_3$, 2O*C*H$_2$CH$_3$'), 67.7, 71.3 (2qd, J_1= 164 Hz, J_2= 32.8 Hz, *C*HCF$_3$, *C*HCF$_3$'), 77.7 (2O*C*H$_2$, 2O*C*H$_2$'), 101.3 (*C*HO$_2$, *C*HO$_2$'), 110.8, 117.8, 118.0, 119.2, 121.4, 121.5, 128.3, 128.4 (7*C*Har, 7*C*Har'), 120.8, 123.8 (2q, *J*= 276 Hz, *C*F$_3$, *C*F$_3$'), 136.3, 136.4, 136.81, 136.84, 144.2, 144.4, 151.46, 151.51, 158.0, 158.1

	(5*C*ar, 5*C*ar'), 170.1, 170.2 (*C*=O, *C*=O'), 212.0 (d, *J*= 5.6 Hz, *C*=S'), 212.5 (d, *J*=5.6 Hz, *C*=S)		
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3241, 2958, 1664, 1504, 1464, 1382, 1266, 1229, 1175, 1124, 1040, 1027, 981		
MS (m/z) (IC, NH_3)	710 $[MH]^+$		
HRMS (m/z)	Calculée	709.1756	Erreur : -4.3 ppm
	Trouvée	709.1726	

4.3. Synthèse et fonctionnalisation du support

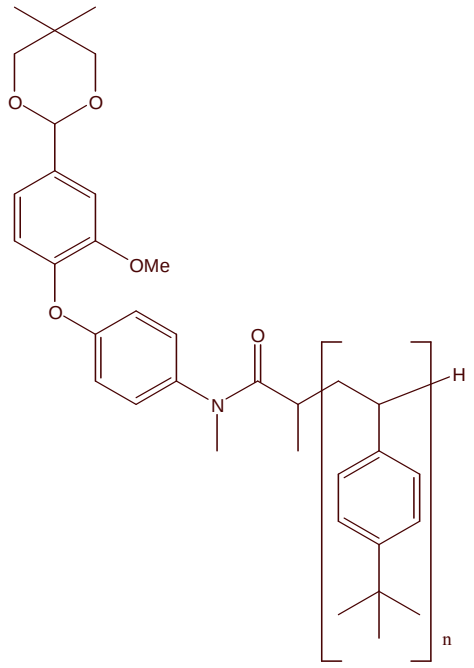
3.28



To a solution of **3.26** (7.10 g, 12.4 mmol, 1.0 eq) in dry toluene (12 mL) were added 4-*tert*-butylstyrene (34 mL, 186 mmol, 15 eq). The mixture was degassed by refluxing under nitrogen for 20 min and was then cooled to 80°C. DLP (100 mg, 0.25 mmol, 0.02 eq) were added to the mixture every 1h30. Once 0.14 eq of DLP were added, the reaction was over and the mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*.
The polymer was precipitated from cooled methanol yielding 33.2 g (90%) of **3.28** as a white solid.

The spectral data of **3.28** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.18-2.30 (m), 3.00-3.10 (m, 3H, NC*H*$_3$), 3.67 (d, 2H, J_{AB}= 10.8 Hz, OC*H*$_2$), 3.79 (d, 2H, J_{AB}= 10.0 Hz, OC*H*$_2$), 3.81 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.70-4.77 (m, 2H, OC*H*$_2$CF$_3$), 4.88-4.92 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 5.39 (s, 1H, C*H*O$_2$), 6.2-7.3 (m, C*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2963, 2929, 2867, 2363, 1903, 1656, 1509, 1462, 1412, 1392, 1362, 1270, 1166, 1106, 1018

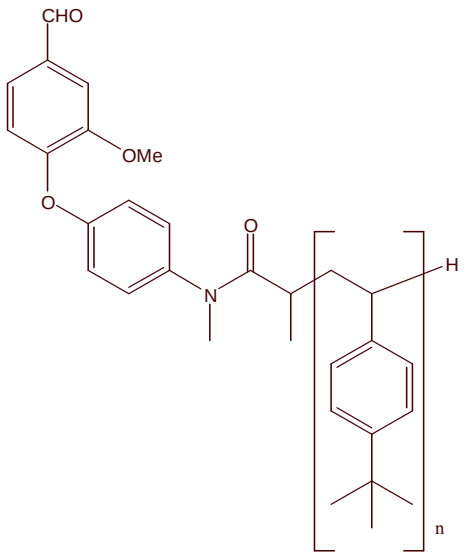


A solution of **3.28** (11.3 g) in 2-octanol (14 mL) was degassed by refluxing under nitrogen for 20 min. Then *tert*-butylperoxide (1.5 mL, 8.16 mmol) were added dropwise (30min). The mixture was refluxed for 1h and then cooled to room temperature.
The mixture was poured into a cooled methanol solution yielding 10.2 g (98%) of **3.29** as a white solid.

The spectral data of **3.29** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.18-2.30 (m), 3.00-3.10 (m, 3H, NC*H*$_3$), 3.67 (d, 2H, J_{AB}= 10.4 Hz, OC*H*$_2$), 3.79 (d, 2H, J_{AB}= 12.8 Hz, OC*H*$_2$), 3.80 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.88-4.91 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 5.39 (s, 1H, C*H*O$_2$), 6.2-7.3 (m, C*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2963, 2929, 2867, 2359, 1903, 1655, 1509, 1462, 1412, 1392, 1362, 1269, 1108, 1018

3.30

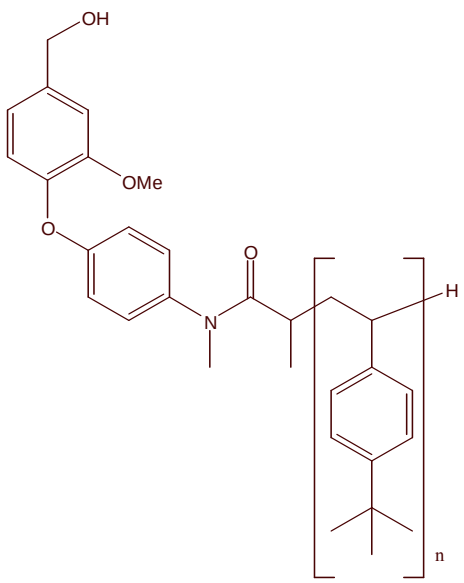


To a solution of **3.29** (9.21 g) in a 2/1 mixture of dichloromethane/water (105mL) were added trifluoroacetic acid (34 mL, 458 mmol). The mixture was stirred for 2h30 at room temperature under nitrogen and then concentrated *in vacuo*.
The polymer was precipitated from cooled methanol yielding 8.86 g (99%) of **3.30** as a white solid.

The spectral data of **3.30** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.18-2.30 (m), 3.00-3.13 (m, 3H, NC*H*$_3$), 3.89 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.88-4.91 (m, 1H, C*H*CH$_3$), 6.2-7.54 (m, C*H*ar), 9.92 (s, 1H, C*H*O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2961, 2867, 1901, 1783, 1704, 1659, 1595, 1507, 1463, 1412, 1362, 1269, 1217, 1168, 1113, 1018

3.31



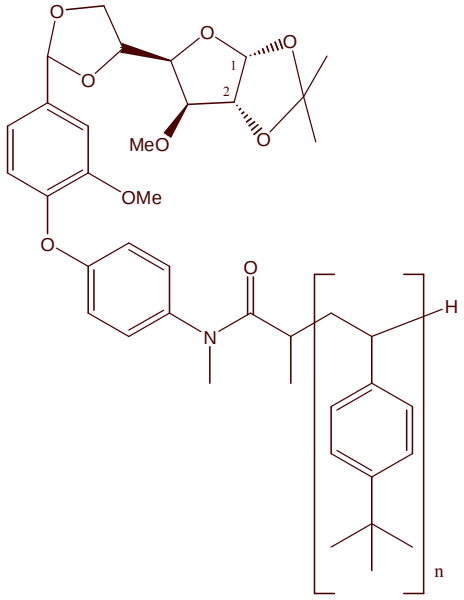
To a solution of **3.30** (4.06 g), in THF (10 mL) were added portionwise sodium borohydride (246 mg, 6.50 mmol) and methanol (2 mL). The mixture was stirred for 2h at room temperature. Then water (1 mL) was added and the mixture was stirred for one further hour. It was then concentrated *in vacuo*. The resulting oil was taken in a mixture of petroleum ether/methanol/water/DMSO 10/10/0.1/0.1 and extracted. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. 3.62 g (89%) of crude **3.31** were obtained as a white solid.

The spectral data of **3.31** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.18 (m), 3.00-3.13 (m, 3H, NC*H*$_3$), 3.79 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.70 (sé, 2H, C*H*$_2$O), 6.20-7.54 (m, C*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3618, 2961, 2967, 1901, 1783, 1722, 1657, 1509, 1463, 1362, 1267, 1112, 1018

4.4. Techniques d'accrochage sur le support soluble

3.33

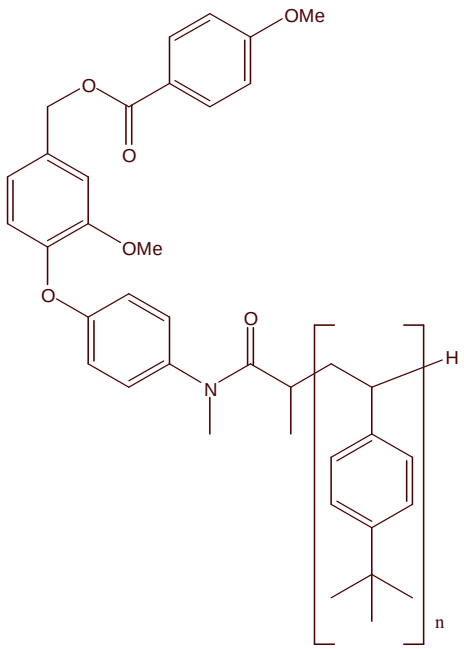


To a solution of **3.30** (490 mg) and diol **3.32** (196 mg, 1.05 mmol) in toluene (2 mL) was added a catalytic amount of *p*-TsOH. The mixture was refluxed for 4h and the water formed was eliminated from the reaction mixture thanks to a Dean-Stark apparatus. The solution was then allowed to cooled to room temperature and was poured into a cooled methanol solution, yielding **3.33** (350 mg, 66%), as a white solid.

The spectral data of **3.33** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.80-2.50 (m), 3.00-3.20 (m, NC*H*$_3$), 3.40-3.50 (m, OC*H*$_3$), 3.49 (s, OC*H*$_3$), 3.81 (m), 3.88 (m), 4.05 (m), 4.60 (d, 1H, *J*= 3.0 Hz, *H*^{2}), 5.91 (d,1H, *J*= 4.0 Hz, *H*^{1}), 6.20-7.50 (m, C*H*ar)

3.35



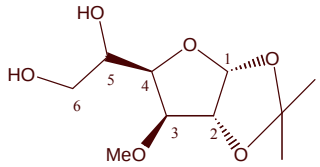
To a solution of **3.31** (1.19 g) in dichloromethane (2.5 mL) at 0°C, under nitrogen, was added dropwise triethylamine (0.25 mL, 1.78 mmol) and then a solution of anisoyl chloride (300 mg, 1.76 mmol) in dichloromethane (0.5 mL). The mixture was stirred for 2h at 0°C and poured into a cooled methanol solution yielding 1.10 g of a white solid containing a little quantity of free methyl *p*-anisate.
To eliminate the remaining ester, the white solid was taken in methanol (50 mL) and warmed to 50°C during 10 min. Then it was allowed to cool to room temperature. The mixture was filtered yielding 1.00 g of **3.35** (79%) as a white solid.

The spectral data of **3.35** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.80-2.50 (m), 3.00 (sé, 3H, NC*H*$_3$), 3.78 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.85 (s, 3H, OC*H*$_3$), 5.37 (s, 2H, C*H*$_2$O), 6.20-7.30 (m, C*H*ar), 6.98 (d, *J*= 8.4Hz, 2*H*ar), 8.11 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2961, 2361, 1720, 1657, 1605, 1510, 1462, 1363, 1109, 828

4.5. Techniques de décrochage du support

1-((3aR, 5R, 6S, 6aR)-6-Methoxy-2,2-dimethyl-tetrahydro-furo[2,3-d][1,3] dioxol-5-yl)-ethane-1,2-diol **3.32**



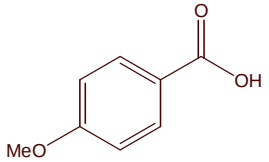
$C_{10}H_{18}O_6$ M= 234.25 g.mol^{-1}

To a solution of **3.33** (150 mg) in dichloromethane (0.5 mL) and methanol (5µL) were added dropwise trifluoroacetic acid (50µL). The mixture was stirred for 5h at room temperature under nitrogen and was then poured into a cooled methanol solution, yielding 118 mg of **3.30**, as a white solid. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2/EtOH: 98/2) yielding 6 mg of **3.32**.

The spectral data of **3.32** are reported below and are identical to those of the starting material of **3.33** :

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.49 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.15 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.46 (s, 2H, 2O*H*), 3.67-3.74 (m, 5H, *H*^{3}, *H*^{4}, *H*^{5}, 2*H*^{6}), 4.58 (d, 1H, *J*= 3.7 Hz, *H*^{2}), 5.90 (d, 1H, *J*= 3.7 Hz, *H*^{1})
MS (m/z) (IC, NH_3)	235 $[MH]^+$

4-methoxybenzoic acid **3.34**



$C_8H_8O_3$ M= 152.15 g.mol^{-1}

To a solution of **3.35** (419 mg) in dichloromethane (3 mL) were added dropwise trifluoroactetic acid (3 mL). The reaction mixture was stirred for 15h at room temperature under nitrogen and was then poured into a cooled methanol solution, yielding 393 mg of polymer, as a white solid. The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 6 mg of **3.34**.

The spectral data of **3.34** are reported below and are identical to those of a commercially available sample:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.82 (s, 3H, OC*H*$_3$), 6.93 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.91 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2950, 2860, 1690, 1510, 1462, 1258, 1110, 1032

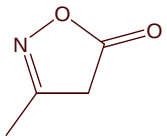
5. Synthèse des agents de 1ère génération

5.1. Synthèse des noyaux dihydro-pyrazolones et isoxazolones

General Procedure:

To a solution of β-ketoester (n mmol) in alcohol (n mL) was added portionwise hydroxyamine or hydrazine hydrochloride (2n mmol) and sodium acetate (2n mmol). The reaction mixture was refluxed for several hours, cooled to room temperature and diluted with water. This aqueous layer was washed three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.

3-Methyl-4*H*-isoxazol-5-one **4.29**



$C_4H_5NO_2$ M= 99.09 g.mol^{-1}

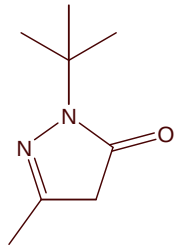
Synthesise according to the general procedure with 5 mL of methyl acetoacetate (46.3 mmol, 1.0 eq), 50 mL of methanol, 3.88 g of hydroxylamine hydrochloride (55.8 mmol, 1.2 eq) and 4.50 g of sodium acetate (57.0 mmol, 1.2 eq).
The reaction mixture was refluxed for 3h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 2.31g (50%) of **4.29** as a yellow oil.

The spectral data of **4.29** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[156]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.16 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.40 (s, 2H, C*H*$_2$)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.8 (*C*H$_3$), 37.1 (*C*H$_2$), 163.8 (*C*=N), 175.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3601, 1809, 1732, 1432, 1382, 1195, 1163, 880, 819
MS (m/z)(IC, NH_3)	100 $[MH]^+$, 117 $[MNH_4]^+$, 134 $[MH(NH_3)_2]^+$

[156] Wolleber, H.J.; Wentrup, C. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50 2041-2047 and Moreno-Mana, M.; Perez, M.; Pleixats, R. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 515-528.

2-*tert*-Butyl-5-methyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.30**



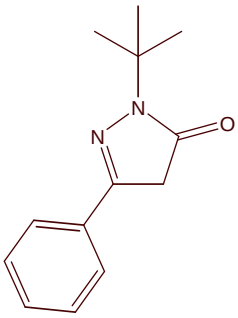
$C_8H_{14}N_2O$ M= 154.21 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 2 mL of methyl acetoacetate (18.5 mmol, 1.0 eq), 20 mL of methanol, 4.60 g of *tert*-butylhydrazine hydrochloride (36.9 mmol, 2.0 eq) and 3.01 g of sodium acetate (36.7 mmol, 2.0 eq).
The reaction mixture was refluxed for 2h.
2.77 g (97%) of **4.30** was obtained as a light yellow solid.

The spectral data of **4.30** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.48 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.04 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.20 (s, 2H, C*H*$_2$)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	17.1 (*C*H$_3$), 28.4 (C(*C*H$_3$)$_3$), 43.6 (*C*H$_2$), 57.4 (*C*(CH$_3$)$_3$), 154.0 (*C*=N), 172.8 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2978, 1703, 1558, 1436, 1346, 1304, 1216, 1112
MS (m/z)(IC, NH_3)	155 [MH]$^+$, 172 [MNH$_4$]$^+$

2-*tert*-Butyl-5-phenyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.31**



$C_{13}H_{16}N_2O$ M= 216.28 g.mol^{-1}

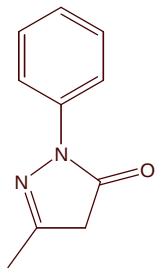
Synthesise according to the general procedure with 3 mL of ethyl benzoylacetate (17.3 mmol, 1.0 eq), 20 mL of ethanol, 4.28 g of *tert*-butylhydrazine hydrochloride (34.3 mmol, 2.0 eq) and 2.85 g of sodium acetate (34.7 mmol, 2.0 eq).
The reaction mixture was refluxed for 3h30.
3.41 g (91%) of **4.31** was obtained as a white solid (mp= 150°C).

The spectral data of **4.31** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.58 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 3.62 (s, 2H, C*H*$_2$), 7.38-745 (m, 3H, 3*H*ar), 7.63-7.67 (m, 2H, 2*H*ar)

^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	28.4 ($C(CH_3)_3$), 40.1 (CH_2), 58.1 ($C(CH_3)_3$), 125.6, 128.9, 130.0 (5*C*Har), 131.7 (1*C*ar), 152.4 (*C*=N), 172.2 (*C*=O).
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3049, 2983, 2684, 2305, 1705, 1445, 1422, 1263, 896
MS (m/z)(IC, NH_3)	217 $[MH]^+$, 234 $[MNH_4]^+$

5-Methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.32**



$C_{10}H_{10}N_2O$ M= 174.20 g.mol^{-1}

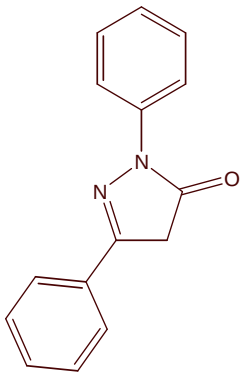
Synthesise according to the general procedure with 25 mL of methyl acetoacetate (232 mmol, 1.0 eq), 250 mL of methanol, 66.9 g of phenylhydrazine hydrochloride (463 mmol, 2.0 eq) and 38.1 g of sodium acetate (465 mmol, 2.0 eq).
The reaction mixture was refluxed for 3h30.
A quantitative amount of **4.32** was obtained as a light yellow solid (mp= 125°C).

The spectral data of **4.32** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[157,158]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.21 (s, 3H, CH_3), 3.45(s, 2H, CH_2), 7.19 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.40 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.86 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	17.1(CH_3), 43.2 (CH_2), 119.0, 125.1, 128.9 (5*C*Har), 138.1 (1*C*ar), 156.5 (*C*=N), 170.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3048, 2984, 2684, 2305, 1719, 1598, 1499, 1422, 1360, 1315, 896
MS (m/z)(IC, NH_3)	175 $[MH]^+$, 192 $[MNH_4]^+$, 209 $[MH(NH_3)_2]^+$

[157] Calle, M.; Cuadrado, P.; Gonzalez-Nogal, A.; Valero, R. *Synthesis*, **2001**, 1949.
[158] Katrizky, A.; Barczynski, P.; Ostercamp, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.2*, **1987**, 969.

2,5-Diphenyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.33**



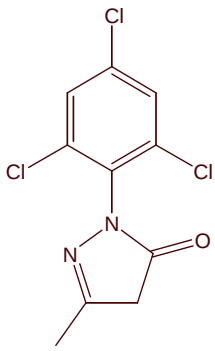
$C_{15}H_{12}N_2O$ M= 236.27 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 4 mL of ethyl benzoylacetate (23.1 mmol, 1.0 eq), 30 mL of ethanol, 6.67 g of phenylhydrazine hydrochloride (46.1 mmol, 2.0 eq) and 3.81 g of sodium acetate (46.5 mmol, 2.0 eq).
The reaction mixture was refluxed for 4h.
A quantitative amount of **4.33** was obtained as an orange solid (mp= 138°C).

The spectral data of **4.33** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[158]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.87 (s, 2H, C*H*$_2$), 7.24 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.45 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.47-7.50 (m, 3H, 3*H*ar),7.78-7.80 (m, 2H, 2*H*ar), 7.99 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	39.7 (*C*H$_2$), 119.1, 125.4, 126.1, 129.0, 130.8 (10*C*Har), 131.9, 138.2 (2*C*ar), 154.8 (*C*=N), 170.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3066, 1726, 1598, 1496, 1376, 1329, 1321, 1180, 1166, 1119, 1100, 1068, 906, 892
MS (m/z)(IC, NH_3)	237 $[MH]^+$, 254 $[MNH_4]^+$

5-Methyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.34**



$C_{10}H_7Cl_3N_2O$ M= 277.53 g.mol^{-1}

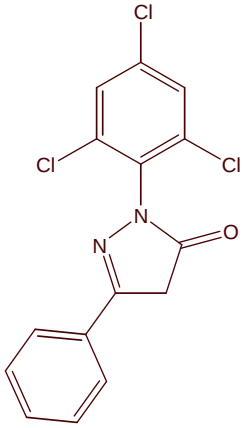
Synthesise according to the general procedure slightly modified: 3 mL of methyl acetoacetate (27.8 mmol, 1.0 eq), 30 mL of methanol, 11.8 g of 2,4,6-trichlorophenylhydrazine (55.6 mmol, 2.0 eq) and 1.6 mL of acetic acid (28. mmol, 1.0 eq).
The reaction mixture was refluxed for 48h.

The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 4.40 g (57%) of **4.34** as a white solid (mp= 163°C).

The spectral data of **4.34** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.20 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.42 (s, 2H, C*H*$_2$), 7.45 (s, 2H, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	17.3 (*C*H$_3$), 40.9 (*C*H$_2$), 128.9 (2*C*Har), 131.4, 136.2 (4*C*ar), 157.6 (*C*=N), 171.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1737, 1573, 1552, 1473, 1391, 1376, 1352, 1313, 1192, 1074, 905, 858
MS (m/z)(IC, NH_3)	277, 279, 291, 293 $[MH]^+$, 294, 296, 298, 300 $[MNH_4]^+$

5-Phenyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one 4.35



$C_{15}H_9Cl_3N_2O$ M= 339.60 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure slightly modified: 4 mL of ethyl benzoylacetate (23.1 mmol, 1.0 eq), 50 mL of ethanol, 9.78 g of 2,4,6-trichlorophenylhydrazine (46.2 mmol, 2.0 eq) and 1.35 mL of acetic acid (23.6 mmol, 1.0 eq).
The reaction mixture was refluxed for 29h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 3.64 g (46%) of **4.35** as a white solid (mp= 135°C).

The spectral data of **4.35** are reported below :

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.86 (s, 2H, C*H*$_2$), 7.45-7.48 (m, 3H, 3*H*ar), 7.49 (s, 2H, 2*H*ar), 7.73 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.74 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	37.7 (*C*H$_2$), 126.1, 128.9, 129.1, 131.0 (7*C*Har), 130.8, 136.2, 136.3 (5*C*ar), 156.3 (*C*=N), 170.9 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1740, 1553, 1471, 1418, 1373, 1330, 1189, 1148, 1109, 1049, 960, 909
MS (m/z) (IC, NH_3)	339, 341, 343, 345 $[MH]^+$, 356, 358, 360 $[MNH_4]^+$

5.2. Réaction de Knovenagel

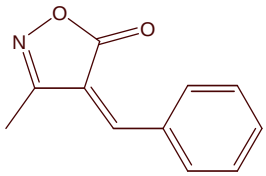
General Procedure :

Method A: To a solution of dihydro-pyrazolone or isoxazolone (n mmol) in 2-propanol (2n mL) were added the aldehyde (2.5n mmol) and a few drops of piperidine. The reaction mixture was heated at 60°C for several hours and then cooled to room temperature. Half of the solvent was concentrated *in vacuo*. If a solid appeared, it was filtered. Otherwise the resulting crude mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography on silica gel.

Method B: To a solution of dihydro-pyrazolone or isoxazolone (x g, n mmol) in toluene (2n mL) were added anhydrous Na_2SO_4 (2x g), aldehyde (2.5n mmol) and a few drops of piperidine. The reaction mixture was heated at 80°C for several hours, then cooled to room temperature and filtered. The filtrate was concentrated *in vacuo*.

The residue was dissolved in cyclohexane (2n mL) and P_2O_5 (n mmol) was added. The mixture was refluxed for several hours, cooled to room temperature, diluted with dichloromethane (4n mL) and filtered. The filtrate was washed with water and with a saturated aqueous $NaHCO_3$ solution then dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.

3-Methyl-4-[1-phenyl-methylidene]-4*H*-isoxazol-5-one **4.37**



$C_{11}H_9NO_2$ M= 187.19 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A: 0.5 g of **4.29** (5.1 mmol, 1.0 eq), 10 mL of 2-propanol, 1.3 mL of benzaldehyde (12.8 mmol, 2.5 eq) and 1 drop of piperidine (cat). The reaction mixture was stirred at 60°C for 20min.
484 mg (51%) of **4.37** was obtained by filtration.
The filtrate was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2). 267 mg (28%) of **4.37** was obtained as a yellow solid (mp= 141°C).

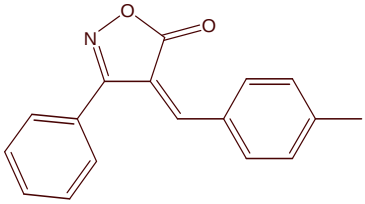
The spectral data of **4.37** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[159]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.44 (s, 1H, C*H*), 7.53 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.60 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 8.37 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	11.7 (*C*H$_3$), 129.1, 133.9, 134.1 (5*C*Har), 130.6, 132.4 (*C*-C=O et 1*C*ar), 150.1 (*C*H=C-C=O), 161.2 (*C*=N), 168.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 1768, 1625, 1573, 1453, 1407, 1350, 1216, 1124, 885

[159] Kinsbury, C.; Draney, D.; Sopchik, A.; Rissler, W.; Durham, D. *J.Org .Chem*, **1976**, *41*, 3863 et Maquestiau, A.; Van Haverbeke, Y.; Muller, R.N. *Tetrahedron Lett*., **1972**, 1147.

MS (m/z)(IC, NH_3) 188 $[MH]^+$, 205 $[MNH_4]^+$

3-Phenyl-4-[1-*p*-tolyl-methylidene]-4*H*-isoxazol-5-one **4.38**



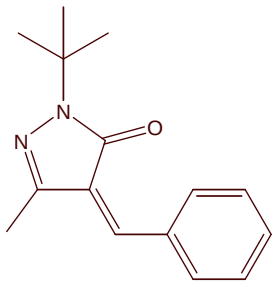
$C_{17}H_{13}NO_2$ M= 263.29 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A: 1.63 g of the commercially available 3-Phenyl-4*H*-isoxazol-5-one (10.1 mmol, 1.0 eq), 20 mL of 2-propanol, 2.95 mL of *p*-tolualdehyde (25.0 mmol, 2.5 eq) and 2 drops of piperidine (cat).
The reaction mixture was stirred at 60°C for 1h.
2.44 g (92%) of **4.38** was obtained as a yellow solid (mp= 178°C), by filtration.

The spectral data of **4.38** are reported below :

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.46 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.33 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.55-7.65 (m, 5H, 5*H*ar), 8.27 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.2 (*C*H$_3$), 128.9, 129.4, 130.0, 131.0, 134.5 (9*C*Har), 117.7, 127.7, 130.2, 132.9 (*C*-C=O et 3*C*ar), 152.9 (*C*H=C-C=O), 153.0 (*C*=N), 164.3 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1762, 1620, 1599, 1366, 1188, 1099, 877, 865
MS (m/z)(IC, NH_3)	264 $[MH]^+$, 281 $[MNH_4]^+$

2-*tert*-Butyl-5-methyl-4-[1-phenyl-methylidene]-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.39**



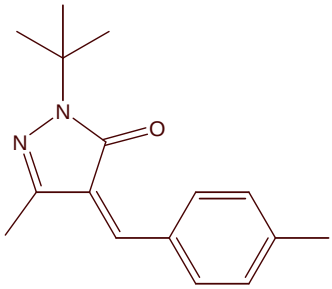
$C_{15}H_{18}N_2O$ M= 242.32 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A: 0.77 g of **4.30** (4.99 mmol, 1.0 eq), 9 mL of 2-propanol, 1.25 mL of benzaldehyde (12.3 mmol, 2.5 eq) and 2 drops of piperidine (cat).
The reaction mixture was stirred at 60°C for 2h30.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 0.82 g (68%) of **4.39** as a red solid (mp= 98°C).

The spectral data of **4.39** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.57 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 2.22 (s, 3H, CH_3), 7.23 (s, 1H, C*H*), 7.45-7.50 (m, 3H, 3*H*ar), 8.43 (d, 2H, *J*= 6.4 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.4 (CH_3), 28.5 (C(CH_3)$_3$), 57.4 (*C*(CH_3)$_3$), 128.7, 132.5, 133.4 (5*C*Har), 130.3, 133.3 (1*C*ar et *C*-C=O), 145.1 (*C*H=C-C=O), 147.2 (*C*=N), 163.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3049, 2983, 2684, 2305, 1677, 1516, 1443, 1422, 1263, 896
MS (m/z)(IC, NH_3)	243 $[MH]^+$, 260 $[MNH_4]^+$

2-*tert*-Butyl-5-methyl-4-[1-*p*-tolyl-methylidene]-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.40**



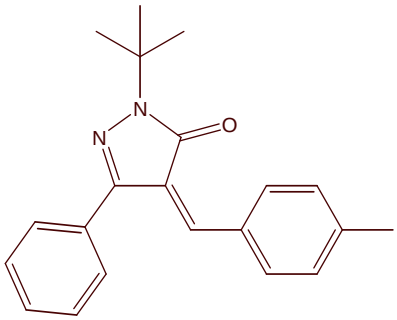
$C_{16}H_{20}N_2O$ M= 256.34 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A: 1.45 g of **4.30** (9.40 mmol, 1.0 eq), 18 mL of 2-propanol, 2.9 mL of *p*-tolualdehyde (24.6 mmol, 2.6 eq) and 3 drops of piperidine (cat).
The reaction mixture was stirred at 60°C for 3h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 1.16 g (48%) of **4.40** as a red solid (mp= 95°C).

The spectral data of **4.40** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.64 (s, 9H, C(CH_3)$_3$), 2.28 (s, 3H, CH_3), 2.49 (s, 3H, CH_3), 7.27 (s, 1H, C*H*), 7.35 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 8.44 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.3 (CH_3), 22.0 (CH_3), 28.5 (C(CH_3)$_3$), 57.3 (*C*(CH_3)$_3$), 129.5, 133.6 (4*C*Har), 128.2, 130.8, 143.6 (2*C*ar et *C*-C=O), 145.2 (*C*H=C-C=O), 147.8 (*C*=N), 163.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2978, 2359, 1677, 1622, 1601, 1556, 1366, 1292, 1216, 1186, 1115, 990, 921, 862
MS (m/z)(IC, NH_3)	257 $[MH]^+$

2-*tert*-Butyl-5-phenyl-4-[1-*p*-tolyl-methylidene]-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.41**



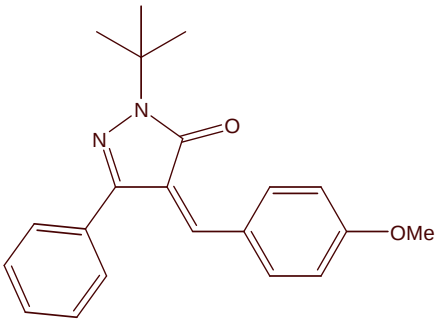
$C_{21}H_{22}N_2O$ M= 318.41 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method B: 0.49 g of **4.31** (2.24 mmol, 1.0 eq), 5 mL of toluene, 1 g of anhydrous Na_2SO_4, 0.73 mL of *p*-tolualdehyde (6.19 mmol, 2.8 eq) and 1 drop of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 6h.
The crude mixture in 5 mL of cyclohexane and with 0.3 g of P_2O_5 (2.1 mmol, 0.94 eq) was refluxed for further 9h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 0.38 g (53%) of **4.41** as a red solid (mp= 136°C).

The spectral data of **4.41** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.64 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.43 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.29 (s, 1H, C*H*), 7.45-7.55 (m, 5H, 5*H*ar), 7.57-7.60 (m, 2H, 2*H*ar), 8.33 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.0 (*C*H$_3$), 28.5 (C(*C*H$_3$)$_3$), 57.9 (*C*(CH$_3$)$_3$), 126.9, 130.8, 131.7, 143.9 (3*C*ar et *C*-C=O) ; 128.4-128.9, 129.2, 129.4, 133.8 (9*C*Har), 148.2 (*C*H=C-C=O), 150.2 (*C*=N), 163.6 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3049, 2983, 2684, 2035, 1677, 1597, 1444, 1422, 1365, 1263, 1186, 1107, 896
MS (m/z)(IC, NH_3)	319 [MH]$^+$

2-*tert*-Butyl-4-[1-(4-methoxy-phenyl)-methylidene]-5-phenyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.42**



$C_{21}H_{22}N_2O_2$ M= 334.41 g.mol^{-1}

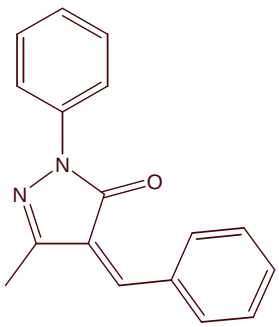
Synthesise according to the general procedure, Method B: 1.50 g of **4.31** (6.94 mmol, 1.0 eq), 15 mL of toluene, 3 g of anhydrous Na_2SO_4, 2.1 mL of *p*-anisaldehyde (17.3 mmol, 2.5 eq) and 3 drops of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 2h.

The crude mixture in 15 mL of cyclohexane and with 0.93 g of P_2O_5 (6.55 mmol, 0.94 eq) was refluxed for further 8h30.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 1.62 g (70%) of **4.42** as a red solid (mp= 146°C).

The spectral data of **4.42** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.65 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 3.89 (s, 3H, OC*H*$_3$), 6.98 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.43 (s, 1H, C*H*), 7.47-7.52 (m, 3H, 3*H*ar), 7.58 (dd, 2H, J_1= 7.6 Hz, J_2= 1.6 Hz, 2*H*ar), 8.50 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	28.5 (C(*C*H$_3$)$_3$), 55.6 (*C*(CH$_3$)$_3$), 57.8 (O*C*H$_3$), 125.3, 127.7, 131.9, 163.5 (3*C*ar et *C*-C=O), 114.2, 128.85, 128.91, 129.1, 136.5 (9*C*Har), 147.9 (*C*H=C-C=O), 150.3 (*C*=N), 163.9 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2974, 1674, 1611, 1587, 1562, 1530, 1511, 1460, 1430, 1394, 1366, 1310, 1290, 1222, 1177, 1106, 1034, 976
MS (m/z)(IC, NH_3)	335 $[MH]^+$

5-Methyl-2-phenyl-4-[1-phenyl-methylidene]-2,4-dihydro-pyrazol-3-one 4.43



$C_{17}H_{14}N_2O$ M= 262.31 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A: 1.20 g of **4.32** (6.89 mmol, 1.0 eq), 13 mL of 2-propanol, 1.76 mL of benzaldehyde (17.3 mmol, 2.5 eq) and 2 drops of piperidine (cat).
The reaction mixture was stirred at 60°C for 8h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 1.09 g (60%) of **4.43** as a red solid (mp= 104-106°C).

The spectral data of **4.43** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[160]:

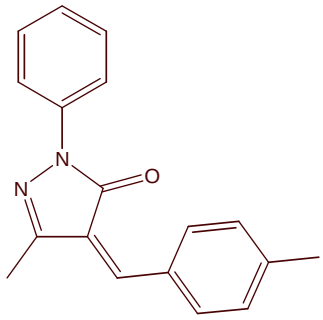
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.37 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.20 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.41 (s, 1H, C*H*), 7.43 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.47-7.65 (m, 3H, 3*H*ar), 7.99 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 8.51 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.4 (*C*H$_3$), 119.1, 124.9, 128.7, 128.8, 133.1, 133.7 (10*C*Har), 127.7 (*C*-C=O), 132.9, 138.3 (2*C*ar), 147.1 (*C*H=C-C=O), 150.9 (*C*=N), 161.8 (*C*=O)

[160] Ege, S.; Adams, A.; Gess, C.J.; Ragone, K.; Kober, B.; Lampert, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1983**, 325

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4) 2923, 1693, 1616, 1566, 1500, 1415, 1365, 1319, 1215, 1144, 996

MS (m/z)(IC, NH_3) 263 $[MH]^+$, 280 $[MNH_4]^+$

5-Methyl-2-phenyl-4-[1-*p*-tolyl-methylidene]-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.44**



$C_{18}H_{16}N_2O$ M= 276.33 $g.mol^{-1}$

Synthesise according to the general procedure, Method B: 27.4 g of **4.32** (157 mmol, 1.0 eq), 250 mL of toluene, 70 g of anhydrous Na_2SO_4, 46.5 mL of *p*-tolualdehyde (394 mmol, 2.5 eq) and 0.3 mL of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 7h.
The crude mixture in 310 mL of cyclohexane and with 26.9 g of P_2O_5 (189 mmol, 1.2 eq) was refluxed for further 7h.
The resulting mixture was recrystallised from pet.ether/AcOEt yielding 22.8 g (53%) of **4.44** as a red solid (mp= 115°C).

The spectral data of **4.44** are reported below :

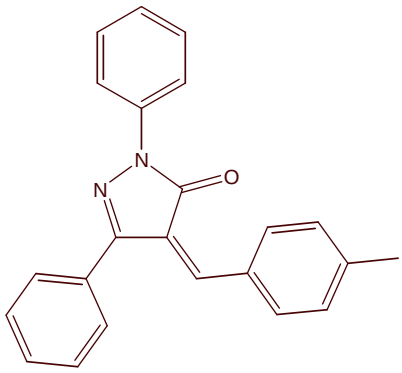
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.37 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.45 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.20 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.33 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.38 (s, 1H, C*H*), 7.42 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.97 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 8.45 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar)

^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 13.4 (*C*H$_3$), 22.1 (*C*H$_3$), 119.2, 124.9, 128.8, 129.6, 134.1 (9*C*Har), 126.7, 130.5, 138.5, 144.5 (3*C*ar et *C*-C=O), 147.2 (*C*H=C-C=O), 151.1 (*C*=N), 162.1 (*C*=O)

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4) 2983, 1688, 1618, 1558, 1500, 1417, 1364, 1318, 1221, 1143, 996

MS (m/z)(IC, NH_3) 277 $[MH]^+$

2,5-Diphenyl-4-[1-*p*-tolyl-methylidene]-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.45**



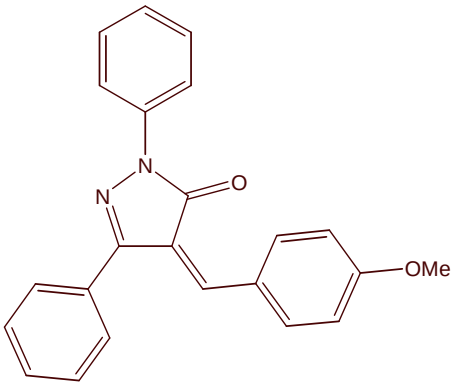
$C_{23}H_{18}N_2O$ M= 338.40 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method B: 2.70 g of **4.33** (11.4 mmol, 1.0 eq), 25 mL of toluene, 6 g of anhydrous Na_2SO_4, 3.3 mL of *p*-tolualdehyde (28.0 mmol, 2.5 eq) and 3 drops of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 5h30.
The crude mixture in 25 mL of cyclohexane and with 1.4 g of P_2O_5 (9.86 mmol, 0.9 eq) was refluxed for further 7h.
The resulting mixture was recrystallised from pet.ether/AcOEt yielding 2.44 g (61%) of **4.45** as a red solid (mp= 148-150°C).

The spectral data of **4.45** are reported below :

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.45 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.23 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.32 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.45 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.53-7.58 (m, 3H, 3*H*ar), 7.63 (s, 1H, C*H*), 7.67-7.70 (m, 2H, 2*H*ar), 8.06 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 8.40 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.1 (*C*H$_3$), 119.5, 125.2, 128.9, 129.0, 129.6, 129.8, 132.7, 134.2 (14*C*Har), 125.5, 130.6, 131.0, 138.5, 144.8 (4*C*ar et *C*-C=O), 150.4 (*C*H=C-C=O), 153.2 (*C*=N), 162.2 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 2305, 1692, 1596, 1499, 1422, 1316, 896
MS (m/z)(IC, NH_3)	339 [MH]$^+$

4-[1-(4-Methoxy-phenyl)-methylidene]-2,5-diphenyl-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.46**



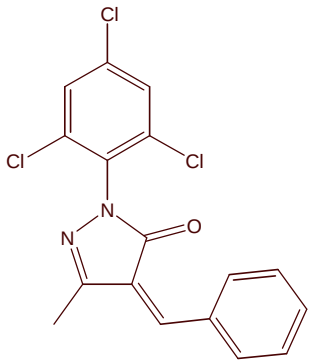
$C_{23}H_{18}N_2O_2$ M= 354.40 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method B: 2.38 g of **4.33** (10.1 mmol, 1.0 eq), 23 mL of toluene, 4 g of anhydrous Na_2SO_4, 3.1 mL of *p*-anisaldehyde (25.5 mmol, 2.5 eq) and 4 drops of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 4h.
The crude mixture in 23 mL of cyclohexane and with 1.6 g of P_2O_5 (11.1 mmol, 1.1 eq) was refluxed for further 6h30.
The resulting mixture was recrystallised from pet.ether/AcOEt yielding 1.97 g (55%) of **4.46** as a red solid (mp= 179°C).

The spectral data of **4.46** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[160]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	3.90 (s, 3H, OC*H*$_3$), 7.00 (d, 2H, *J*= 9.6 Hz, 2*H*ar), 7.23 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, 1*H*ar), 7.45 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar), 7.54-7.56 (m, 3H, 3*H*ar), 7.58 (s, 1H, C*H*), 7.67-7.70 (m, 2H, 2*H*ar), 8.08 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar), 8.56 (d, 2H, *J*= 9.6 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	56.6 (O*C*H$_3$), 114.3, 119.5, 119.6, 125.1, 128.8-129.7, 137.1 (14*C*Har), 123.7, 126.4, 131.2, 138.6, 162.4 (4*C*ar et *C*-C=O), 149.9 (*C*H=C-C=O), 153.4 (*C*=N), 164.1 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1687, 1586, 1562, 1539, 1512, 1498, 1313, 1179, 1144, 1109, 1033, 948, 873
MS (m/z)(IC, NH_3)	355 $[MH]^+$

5-Methyl-4-[1-phenyl-methylidene]-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.47**



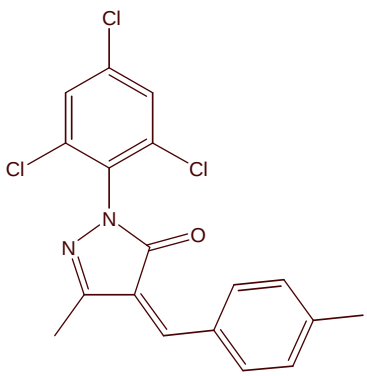
$C_{17}H_{11}Cl_3N_2O$ M= 365.64 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method B: 0.35 g of **4.34** (1.26 mmol, 1.0 eq), 3.8 mL of toluene, 0.5 g of anhydrous Na_2SO_4, 1.32 mL of benzaldehyde (3.15 mmol, 2.5 eq) and 1 drop of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 6h.
The crude mixture in 3 mL of cyclohexane and with 0.18 g of P_2O_5 (1.27 mmol, 1.0 eq) was refluxed for further 2h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/CH_2Cl_2: 1/1) yielding 0.34 g (74%) of **4.47** as a yellow solid (mp= 152°C).

The spectral data of **4.47** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.38 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.48 (s, 2H, 2*H*ar), 7.48 (s, 1H, C*H*), 7.52 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.57 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 8.52 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.6 (*C*H$_3$), 125.5 (*C*-C=O), 128.7, 128.8, 128.9, 133.9 (7*C*Har), 132.0, 132.9, 135.8, 136.4 (5*C*ar), 148.1 (*C*H=C-C=O), 152.0 (*C*=N), 162.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1699, 1618, 1596, 1554, 1472, 1453, 1374, 1319, 1216, 1191, 1166, 1071, 994, 898, 854
MS (m/z)(IC, NH_3)	365, 367, 369, 371 $[MH]^+$

5-Methyl-4-[1-*p*-tolyl-methylidene]-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.48**



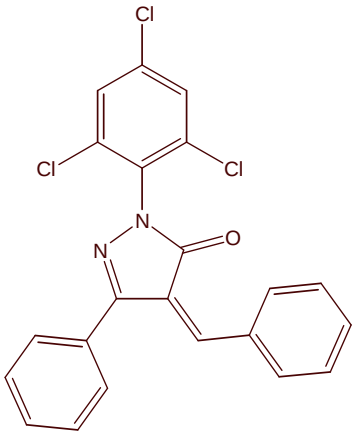
$C_{18}H_{13}Cl_3N_2O$ M= 379.67 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method B: 4.00 g of **4.34** (14.4 mmol, 1.0 eq), 40 mL of toluene, 10 g of anhydrous Na_2SO_4, 4.25 mL of *p*-tolualdehyde (36.0 mmol, 2.5 eq) and 5 drops of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 6h30.
The crude mixture in 30 mL of cyclohexane and with 2.0 g of P_2O_5 (14.1 mmol, 0.98 eq) was refluxed for further 6h30.
The resulting mixture was recrystallised from pet.ether/AcOEt yielding 3.20 g (59%) of **4.48** as a yellow solid.
The resulting filtrate was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 1.31 g (24%) of **4.48**.

The spectral data of **4.48** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.36 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.44 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.30 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.44 (s, 1H, C*H*), 7.47 (s, 2H, 2*H*ar), 8.43 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.7 (*C*H$_3$), 22.1 (*C*H$_3$), 124.5 (*C*-C=O), 128.7, 128.8, 129.7, 134.2 (6*C*Har), 130.5, 132.2, 135.8, 136.5, 144.9 (6*C*ar), 148.2 (*C*H=C-C=O), 152.1 (*C*=N), 162.6 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1716, 1700, 1627, 1601, 1554, 1474,1374, 1317, 1169, 1082, 899, 858
MS (m/z)(IC, NH_3)	379, 381, 383 $[MH]^+$, 396, 398 $[MNH_4]^+$

5-Phenyl-4-[1-phenyl-methylidene]-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.49**



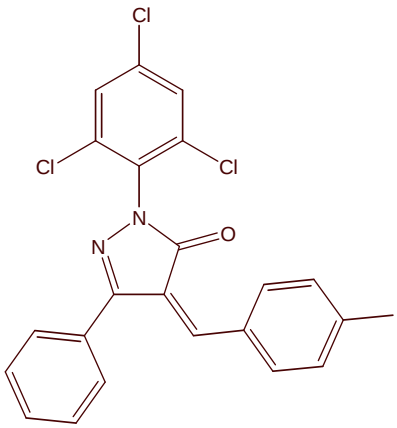
$C_{22}H_{13}Cl_3N_2O$ M= 427.71 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method B: 1.03 g of **4.35** (3.03 mmol, 1.0 eq), 7 mL of toluene, 2 g of anhydrous Na_2SO_4, 0.75 mL of benzaldehyde (7.59 mmol, 2.5 eq) and 3 drops of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 7h30.
The crude mixture in 7 mL of cyclohexane and with 0.44 g of P_2O_5 (3.10 mmol, 1.0 eq) was refluxed for further 9h.
The resulting mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 0.92 g (71%) of **4.49** as an orange solid.

The spectral data of **4.49** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.46-7.55 (m, 6H, 6*H*ar), 7.48 (s, 2H, 2*H*ar), 7.68 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.69 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.72 (s, 1H, C*H*), 8.45 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	128.8-134.1 (12*C*Har), 124.3 (*C*-C=O), 130.6, 132.3, 133.0, 136.0, 136.5 (6*C*ar), 151.2 (*C*H=C-C=O), 154.4 (*C*=N), 162.6 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1702, 1612, 1595, 1573, 1555, 1471, 1453, 1323, 1164, 1068, 946, 858
MS (m/z)(IC, NH_3)	427 , 429, 431, 433 $[MH]^+$

5-Phenyl-4-[1-*p*-tolyl-methylidene]-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,4-dihydro-pyrazol-3-one **4.50**



$C_{23}H_{15}Cl_3N_2O$ M= 441.74 $g.mol^{-1}$

Synthesise according to the general procedure, Method B: 1.48 g of **4.35** (4.34 mmol, 1.0 eq), 10 mL of toluene, 3 g of anhydrous Na_2SO_4, 1.30 mL of *p*-tolualdehyde (11.0 mmol, 2.5 eq) and 3 drops of piperidine (cat) were stirred at 80°C for 7h30.
The crude mixture in 10 mL of cyclohexane and with 0.67 g of P_2O_5 (4.72 mmol, 1.1 eq) was refluxed for further 7h.
The resulting mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/dichloromethane: 8/2) yielding 1.43 g (75%) of **4.50** as an orange solid.

The spectral data of **4.50** are reported below:

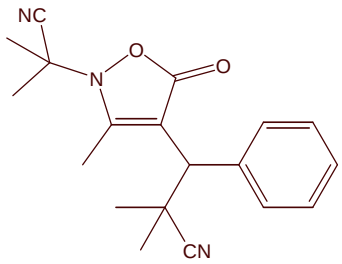
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.45 (s, 3H, CH_3), 7.30 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.50 (s, 2H, 2*H*ar), 7.53-7.57 (m, 3H, 3*H*ar), 7.67 (d, 1H, *J*= 5.6 Hz, 1*H*ar), 7.68 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.70 (s, 1H, C*H*), 8.40 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.2 (CH_3), 123.2 (*C*-C=O), 128.7, 128.8, 129.1,129.7, 130.0, 134.5 (11*C*Har), 130.6, 130.8, 132.3, 132.9, 135.9, 136.5, 145.3 (7*C*ar), 151.3 (*C*H=C-C=O), 154.5 (*C*=N), 162.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1697, 1597, 1554, 1471, 1390, 1374, 1325, 1164, 1068, 947, 861
MS (m/z)(IC, NH_3)	441 , 443, 445, 447 $[MH]^+$

5.3. Addition radicalaire

General Procedure :

A solution of isoxazolone or dihydro-pyrazolone (n mmol) in the appropriate solvent (2n mL) was degassed by refluxing under nitrogen for 20 min. Diazo (n mmol) were added. This mixture was refluxed under nitrogen and diazo (0.5n mmol) were added every 5h until the complete consumption of the starting material. The solution was then cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*.

3-[2-(Cyano-dimethyl-methyl)-3-methyl-5-oxo-2,5-dihydro-isoxazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionitrile **4.51**



$C_{19}H_{21}N_3O_2$ M= 323.39 g.mol^{-1}

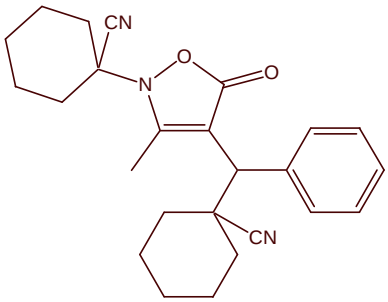
Synthesise according to the general procedure with 0.80 g of **4.37** (4.28 mmol, 1.0 eq), 12 mL of 1,2-dichloroethane and 3.4 g of AIBN (1 eq + 8*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 215 mg (27%) of starting material **4.37** and 865 mg (63%) of **4.51** as colorless needles (mp= 129-132°C).

The spectral data of **4.51** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.46, 1.54, 1.75, 1.76 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 2.38 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.80 (s, 1H, C*H*), 7.30-7.40 (m, 3H, 3*H*ar), 7.59 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.9 (*C*H$_3$), 25.1, 25.3, 25.8, 27.1 (4*C*H$_3$-C-CN), 36.3 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 49.7 (*C*H-C-C=O), 57.9 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 110.1, 118.8, 125.0, 136.7 (2*C*N, *C*-C=O et *1C*ar), 128.0, 128.8, 129.5 (5*C*Har), 164.7 (C=*C*-N), 169.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2984, 1752, 1625, 1454, 1392, 1371, 1222, 1170, 1020, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	324 $[MH]^+$, 341 $[MNH_4]^+$

Microanalyse	Calculée	%C 70.57	%H 6.55
	Trouvée	%C 70.17	%H 6.67

4.52



$C_{25}H_{29}N_3O_2$ M= 403.52 g.mol^{-1}

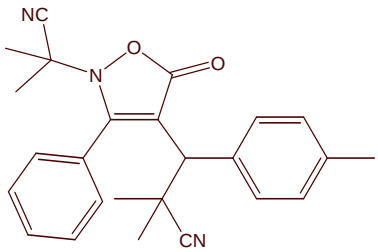
Synthesise according to the general procedure with 0.55 g of **4.37** (2.96 mmol, 1.0 eq), 5.5 mL of distilled toluene and 1.13 g of ACCN (1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 707 mg (59%) of **4.52** as a white solid (mp= 218°C).

The spectral data of **4.52** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.10-2.30 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 2.39 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.80 (s, 1H, C*H*), 7.30-7.40 (m, 3H, 3*H*ar), 7.60 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.3 (*C*H$_3$), 22.6, 23.0, 23.1, 24.2, 25.0, 33.4, 34.5, 35.2 (10*C*H$_2$), 42.7 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 49.9 (*C*H-C-C=O), 64.2 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 108.9 (*C*-C=O), 117.4, 123.3, 136.8 (2*C*N et 1*C*ar), 127.8, 128.7, 129,7 (5*C*Har), 164.3 (C=*C*-N), 169.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2938, 2861, 1746, 1616, 1453, 1172, 1030, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	404 $[MH]^+$, 421 $[MNH_4]^+$

Microanalyse	Calculée	%C 74.41	%H 7.24
	Trouvée	%C 74.31	%H 7.28

3-[2-(Cyano-dimethyl-methyl)-5-oxo-3-phenyl-2,5-dihydro-isoxazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile 4.53



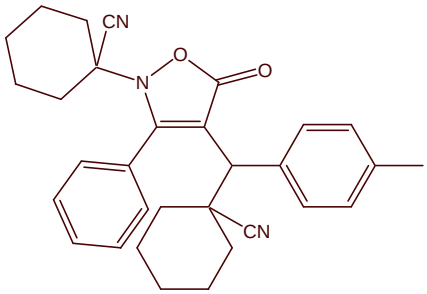
$C_{25}H_{25}N_3O_2$ M= 399.49 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 0.97 g of **4.38** (3.69 mmol, 1.0 eq), 6 mL of 1,2-dichloroethane and 3.4 g of AIBN (1 eq + 9*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 150 mg (15%) of starting material **4.38** and 516 mg (35%) of **4.53** as a white solid.

The spectral data of **4.53** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.39, 1.45, 1.46, 1.54 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 2.33 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.49 (s, 1H, C*H*-C-C=O), 7.13 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.34 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.48-7.65 (m, 5H, 5*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.2 (*C*H$_3$), 26.0, 26.1, 26.2, 26.4 (4*C*H$_3$-C-CN), 36.8 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 49.6 (*C*H-C-C=O), 59.6 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 112.4 (*C*-C=O), 117.6, 124.7 (2*C*N), 127.7, 134.3, 137.8 (3*C*ar), 129.1, 129.4-129.5, 131.9 (9*C*Har), 167.2 (C=*C*-N), 168.9 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2984, 2927, 1756, 1619, 1264, 1177, 1066, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	400 $[MH]^+$, 417 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 399.1947 Erreur : 0.3 ppm Trouvée 399.1948

4.54



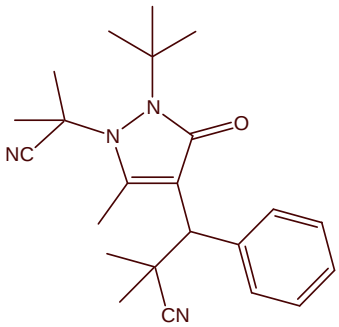
$C_{31}H_{33}N_3O_2$ M= 479.61 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 0.92 g of **4.38** (3.48 mmol, 1.0 eq), 6 mL of distilled toluene and 1.25 g of ACCN (1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 357 mg (21%) of **4.54** as a white foarm.

The spectral data of **4.54** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.16-2.10 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 2.33 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.40 (s, 1H, C*H*), 7.11 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.15 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.33 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.47-7.62 (m, 5H, 5*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.2 (*C*H$_3$), 22.1, 22.2, 23.0, 23.4, 24.2, 24.9, 34.1, 34.3, 34.8 (10*C*H$_2$), 43.4 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 50.1 (*C*H-C-C=O), 65.4 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 111.9 (*C*-C=O), 116.7, 122.6 (2*C*N), 131.6, 134.4, 137.6 (3*C*ar), 129.0, 129.21, 129.23, 129.4, 129.6 (9*C*Har), 166.8 (C=*C*-N), 169.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2940, 2862, 2341, 1753, 1618, 1447, 1168, 1050, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	480 $[MH]^+$, 497 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 479.2573 Erreur : -0.2 ppm Trouvée 479.2572

3-[2-*tert*-Butyl-1-(cyano-dimethyl-methyl)-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionitrile **4.55 a - b**



$C_{23}H_{30}N_4O$ M= 378.51 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 422 mg of **4.39** (1.74 mmol, 1.0 eq), 3 mL of 1,2-dichloroethane and 662 mg of AIBN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 535 mg (81%) of **4.55a**/**4.55b** as a white solid, 1/1 mixture of 2 isomers and 18 mg (3%) of **4.55a**, as a white solid (mp= 172°C).

The spectral data of **4.55a** and **4.55b** are reported below:

4.55a:

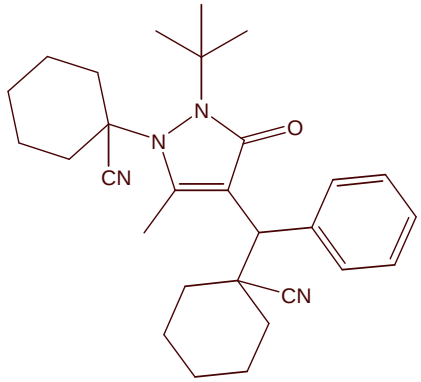
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.79, 1.15, 1.29, 1.30 (4sé, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 1.59 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.42 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.36 (s, 1H, C*H*), 7.30-7.45 (m, 4H, 4*H*ar), 8.32 (d, 1H, *J*= 6.8 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	17.7 (*C*H$_3$), 20.2, 24.8, 27.4, 29.5 (4*C*H$_3$-C-CN), 28.3 (C(*C*H$_3$)$_3$), 36.0 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 54.0 (*C*H-C-C=O), 58.9 (*C*(CH$_3$)$_3$), 60.3 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 122.5, 123.8 (2*C*N et *C*-C=O), 128.3-134.1 (5*C*Har), 134.7 (1*C*ar), 155.6 (*C*=N), 170.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2983, 2234, 1694, 1461, 1393, 1370, 1316, 1278, 1259, 1206
MS (m/z) (IC, NH_3)	379 $[MH]^+$, 396 $[MNH_4]^+$
Microanalyse	Calculée %C 72.98 %H 7.99 Trouvée %C 72.68 %H 7.91

4.55b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.05, 1.08, 1.30, 1.38 (4sé, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 1.53 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.76 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.25 (s, 1H, C*H*), 7.30-7.55 (m, 4H, 4*H*ar), 8.14 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	17.8 (*C*H$_3$), 20.2, 25.0, 27.3, 30.6 (4*C*H$_3$-C-CN), 28.1 (C(*C*H$_3$)$_3$), 36.4 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 57.4 (*C*H-C-C=O), 58.9 (*C*(CH$_3$)$_3$), 62.2 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 122.0, 124.4 (2*C*N et *C*-C=O), 128.5-134.2 (5*C*Har), 134.7 (1*C*ar), 158.0 (*C*=N), 173.2 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2981, 2933, 2360, 2234, 1697, 1478, 1457, 1393, 1370, 1344, 1324, 1260, 1208, 1160

MS (m/z) (IC, NH_3) 379 $[MH]^+$, 396 $[MNH_4]^+$

4.56 a - b



$C_{29}H_{38}N_4O$ M= 458.64 g.mol^{-1}

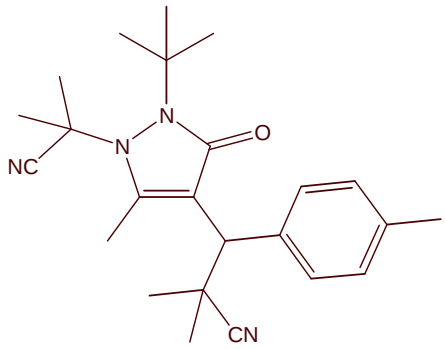
Synthesise according to the general procedure with 390 mg of **4.39** (1.61 mmol, 1.0 eq), 3 mL of distilled toluene and 522 mg of ACCN (1*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 623 mg (84%) of **4.56a**/**4.56b** as a white solid, 1/1 mixture of 2 isomers.

The spectral data of **4.56a** and **4.56b** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.90-1.45 (m, 40H, 10C*H*$_2$+10C*H*$_2$'), 1.52 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$'), 1.57 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.40 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.74 (s, 3H, C*H*$_3$'), 3.31 (s, 1H, C*H*'), 3.40 (s, 1H, C*H*), 7.30-7.50 (m, 8H, 4*H*ar+4*H*ar'), 8.18 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar'), 8.37 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	18.3 (*C*H$_3$'), 20.5 (*C*H$_3$), 22.2-24.7, 30.8, 31.0, 35.0, 36.0, 37.4 (10*C*H$_2$ et 10*C*H$_2$'), 28.1 (C(*C*H$_3$)$_3$'), 28.4 (C(*C*H$_3$)$_3$), 43.37 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 43.42 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C'), 55.2, 58.0 (*C*H-C-C=O et *C*H-C-C=O'), 58.5 (*C*(CH$_3$)$_3$'), 58.6 (*C*(CH$_3$)$_3$), 61.6, 63.2 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N et NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N'), 119.2 (*C*-C=O et *C*-C=O'), 121.4, 122.5 (2*C*N et 2*C*N'), 128.0, 128.1, 128.4, 128.6, 128.9, 129.1, 134.1, 134.4 (5*C*Har et 5*C*Har'), 134.3, 135.5 (1*C*ar et 1*C*ar'), 153.5 (C=*C*-N'), 158.2 (C=*C*-N), 170.7 (*C*=O'), 173.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2361, 1693, 1454, 1390, 1342, 1129, 1048
MS (m/z) (IC, NH_3)	350 $[MH-(CH_2)_5\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 459 $[MH]^+$, 476 $[MNH_4]^+$

Microanalyse	Calculée	%C 75.94	%H 8.35
	Trouvée	%C 75.68	%H 8.28

3-[2-*tert*-Butyl-1-(cyano-dimethyl-methyl)-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile **4.57 a - b**



$C_{24}H_{32}N_4O$ M= 392.54 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 600 mg of **4.40** (2.34 mmol, 1.0 eq), 4 mL of 1,2-dichloroethane and 988 mg of AIBN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 77 mg (8%) of **4.57a**/**4.57b** as a white solid, 1/1 mixture of 2 isomers and 309 mg (34%) of **4.57a**, as an orange solid recrystallised from ethanol.(mp= 180°C).

The spectral data of **4.57a** and **4.57b** are reported below:

4.57a:

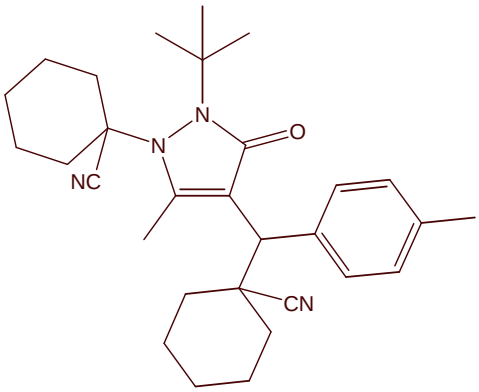
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.80, 1.13, 1.26, 1.28 (4sé, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 1.57 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.35 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.40 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.32 (s, 1H, C*H*), 7.12-7.28 (m, 3H, 3*H*ar), 8.17 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	17.7, 21.3 (2*C*H$_3$), 24.9, 27.2, 29.6 (4*C*H$_3$-C-CN), 28.4 (C(*C*H$_3$)$_3$), 36.1 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 53.7 (*C*H-C-C=O), 58.5 (*C*(CH$_3$)$_3$), 60.4 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 122.6, 124.0 (2*C*N et *C*-C=O), 128.9, 129.1, 134.2 (4*C*Har), 131.6, 138.7 (2*C*ar), 158.1 (C=*C*-N), 170.6 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2334, 1696, 1515, 1459, 1393, 1370, 1324, 1277, 1260, 1208, 1165, 1126
MS (m/z) (IC, NH_3)	393 $[MH]^+$, 410 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 392.2576 Erreur : -0.1 ppm Trouvée 392.2576

4.57b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.03, 1.06, 1.35, 1.50 (4sé, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 1.51 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.38 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.75 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.20 (s, 1H, C*H*), 7.12-7.28 (m, 3H, 3*H*ar), 7.99 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	20.3, 22.3 (2*C*H$_3$), 25.1, 27.5, 30.6 (4*C*H$_3$-C-CN), 28.2 (C(*C*H$_3$)$_3$), 36.4 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 57.1 (*C*H-C-C=O), 58.6 (*C*(CH$_3$)$_3$), 62.4 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 122.3, 124.5 (2*C*N et *C*-C=O), 129.1, 129.7, 134.2 (4*C*Har), 130.6, 139.2 (2*C*ar), 155.7 (C=*C*-N), 173.5 (*C*=O)

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2334, 1696, 1515, 1459, 1393, 1370, 1324, 1277, 1260, 1208, 1165, 1126
MS (m/z) (IC, NH_3)	393 $[MH]^+$, 410 $[MNH_4]^+$

4.58 a - b



$C_{30}H_{40}N_4O$ M= 472.66 g.mol^{-1}

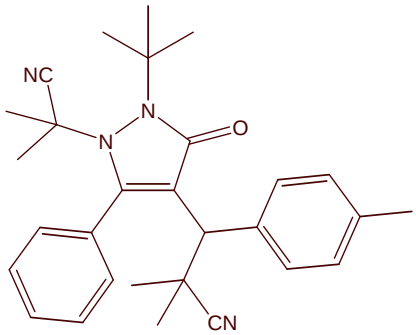
Synthesise according to the general procedure with 500 mg of **4.40** (1.95 mmol, 1.0 eq), 3 mL of distilled toluene and 1.17 g of ACCN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 517 mg (56%) of **4.58a**/**4.58b**, 1/1 mixture of 2 isomers, as a white solid recrystallised from ethanol.

The spectral data of **4.58a** and **4.58b** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.70-2.30 (m, 40H, 10C*H*$_2$+10C*H*$_2$'), 1.51, 1.56 (s, 18H, C(C*H*$_3$)$_3$+ C(C*H*$_3$)$_3$'), 2.35 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.38 (s, 3H, C*H*$_3$'), 2.39 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.75 (s, 3H, C*H*$_3$'), 3.27 (s, 1H, C*H*'), 3.37 (s, 1H, C*H*), 7.12-7.31 (m, 6H, 3*H*ar+3*H*ar'), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 8.23 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar')
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	18.3, 20.5, 21.2 (2*C*H$_3$ et 2*C*H$_3$'), 22.3-24.9, 30.9, 31.0, 34.9, 36.1, 37.4 (10*C*H$_2$ et 10*C*H$_2$'), 28.1 (C(*C*H$_3$)$_3$), 28.4 (C(*C*H$_3$)$_3$'), 43.46 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 43.52 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C'), 54.8 (*C*H-C-C=O), 57.6 (*C*H-C-C=O'), 58.4 (*C*(CH$_3$)$_3$), 59.5 (*C*(CH$_3$)$_3$'), 61.6 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 63.3 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N'), 119.3, 120.5, 121.5, 122.5 (2*C*N, 2CN', *C*-C=O, *C*-C=O'), 128.6, 128.7, 129.2, 129.6, 131.2, 134.1, 134.4 (4*C*Har et 4*C*Har'), 131.6, 132.3, 138.4 , 138.9 (2*C*ar et 2*C*ar'), 155.8 (C=*C*-N), 158.2 (C=*C*-N'), 170.9 (*C*=O'), 173.8 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2360, 2305, 2229, 1694, 1453, 1422, 1364, 1338, 1305, 1211, 1156, 1130, 1038, 896
MS (m/z) (IC, NH_3)	364 $[MH-(CH_2)_5\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 473 $[MH]^+$, 490 $[MNH_4]^+$

Microanalyse	Calculée	%C 76.23	%H 8.53
	Trouvée	%C 76.25	%H 8.52

3-[2-*tert*-Butyl-1-(cyano-dimethyl-methyl)-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile **4.59**



$C_{29}H_{34}N_4O$ M= 454.61 g.mol^{-1}

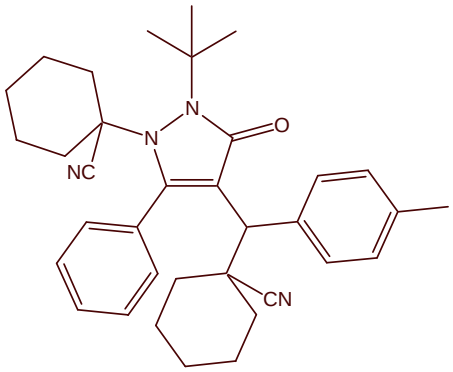
Synthesise according to the general procedure with 126 mg of **4.41** (0.40 mmol, 1.0 eq), 1 mL of 1,2-dichloroethane and 172 mg of AIBN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 141 mg (78%) of **4.59** as a white solid (mp= 183°C).

The spectral data of **4.59** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.96, 1.11, 1.23, 1.38 (4sé, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 1.69 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.38 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.90 (s, 1H, C*H*), 7.15 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.25 (d, 1H *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.30-7.40 (m, 1H, 1*H*ar), 7.45-7.55 (m, 3H, 3*H*ar), 8.07 (sé, 2H, 2*H*ar), 8.47 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.3 (*C*H$_3$), 24.2, 25.2, 29.7, 37.5 (4*C*H$_3$-C-CN), 28.5 (C(*C*H$_3$)$_3$), 37.2 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 54.2 (*C*H-C-C=O), 59.3 (*C*(CH$_3$)$_3$), 62.0 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 122.9, 123.8 (2*C*N et *C*-C=O), 128.5, 128.7, 128.9, 129.3, 130.3, 134.7 (9*C*Har), 132.4-133.1, 138.9 (3*C*ar), 156.6 (C=*C*-N), 170.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2986, 1708, 1464, 1390, 1389, 1282, 1264, 1146, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	386 [MH-(CH$_3$)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 455 [MH]$^+$, 472 [MNH$_4$]$^+$

Microanalyse			
	Calculée	%C 76.62	%H 7.54
	Trouvée	%C 76.36	%H 7.58

4.60



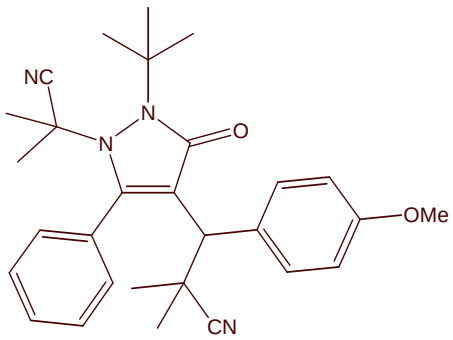
$C_{35}H_{42}N_4O$ M= 534.73 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 200 mg of **4.41** (0.63 mmol, 1.0 eq), 2 mL of distilled toluene and 337 mg of ACCN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 200 mg (60%) of **4.60** as a white solid (mp= 199°C).

The spectral data of **4.60** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.75-2.40 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 1.68 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 2.37 (s, 3H, C*H*$_3$), 4.01 (s, 1H, C*H*), 7.12 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.24 (d, 1H *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.33 (sé, 1H, 1*H*ar), 7.45-7.55 (m, 3H, 3*H*ar), 8.12 (sé, 2H, 2*H*ar), 8.55 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.3 (*C*H$_3$), 22.8, 23.0, 24.6, 24.7, 24.9, 30.3, 31.0, 35.1 (10*C*H$_2$), 28.6 (C(*C*H$_3$)$_3$), 44.2 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 57.0 (*C*H-C-C=O), 59.2 (*C*(CH$_3$)$_3$), 63.2 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 120.5, 121.3 (2*C*N, *C*-C=O), 128.1, 128.7, 128.8, 129.3, 130.2 (9*C*Har), 129.0, 135.2, 138.6 (3*C*ar), 155.0 (C=*C*-N), 170.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2408, 2305, 1708, 1444, 1422, 1154, 896
MS (m/z) (IC, NH_3)	426 [MH-(CH$_2$)$_5$-C-CN]$^{\cdot+}$, 535 [MH]$^+$, 552 [MNH$_4$]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 534.3359 Erreur : 0.2 ppm Trouvée 534.3359

3-[2-*tert*-Butyl-1-(cyano-dimethyl-methyl)-3-oxo-5-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-(4-methoxy-phenyl)-2,2-dimethyl-propionitrile **4.61**



$C_{29}H_{34}N_4O_2$ M= 470.61 g.mol^{-1}

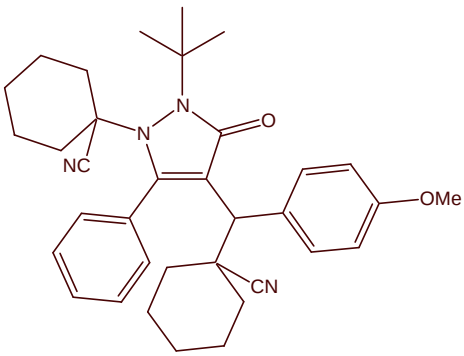
Synthesise according to the general procedure with 400 mg of **4.42** (1.21 mmol, 1.0 eq), 4 mL of 1,2-dichloroethane and 1.00 g of AIBN (3*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 270 mg (47%) of **4.61** as a white solid (mp= 169-170°C).

The spectral data of **4.61** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.99, 1.11, 1.24, 1.38 (4sé, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 1.69 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 3.85 (s, 3H, OC*H*$_3$), 3.97 (s, 1H, C*H*), 6.87 (dd, 1H, J_1= 8.6 Hz, J_2= 2.6 Hz, 1*H*ar), 7.00 (dd, 1H J_1= 8.6 Hz, J_2= 2.6 Hz, 1*H*ar), 7.35-7.45 (m, 1H, 1*H*ar), 7.50-7.60 (m, 3H, 3*H*ar), 8.07 (sé, 2H, 2*H*ar), 8.52 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm)	24.2, 24.9-25.0, 29.7 (4*C*H$_3$-C-CN), 28.4 (C(*C*H$_3$)$_3$), 37.2 (NC-

($CDCl_3$, 100 MHz)	*C*(CH_3)$_2$-C), 53.7, 55.2 (O*C*H_3 et *C*H-C-C=O), 59.3 (*C*(CH_3)$_3$), 62.0 (NC-*C*(CH_3)$_2$-N), 122.8, 123.7, 126.4 (2*C*N et *C*-C=O), 112.8, 114.0, 128.6, 128.8, 130.2, 135.9 (9*C*Har), 132.9-133.5, 156.5 (3*C*ar), 160.0 (C=*C*-N), 170.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2982, 2934, 2306, 2234, 1707, 1310, 1514, 1458, 1442, 1394, 1370, 1308, 1282, 1188, 1150, 1039, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	402 [MH-(CH_3)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 471 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 470.2682 Erreur : -0.4 ppm Trouvée 470.2680

4.62



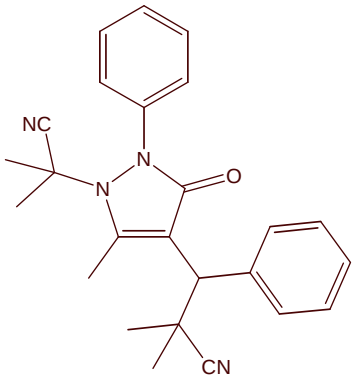
$C_{35}H_{42}N_4O_2$ M= 550.73 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 200 mg of **4.42** (0.61 mmol, 1.0 eq), 3 mL of distilled toluene and 440 mg of ACCN (2*1 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 130 mg (40%) of **4.62** as a white solid (mp= 193-196°C).

The spectral data of **4.62** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.75-2.30 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 1.68 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 3.84 (s, 3H, OC*H*$_3$), 4.01 (s, 1H, C*H*), 6.83 (dd, 1H, J_1= 8.6 Hz, J_2= 2.8 Hz, 1*H*ar), 6.98 (dd, 1H, J_1= 8.6 Hz, J_2= 2.8 Hz, 1*H*ar), 7.38 (sé, 1H, 1*H*ar), 7.48-7.55 (m, 3H, 3*H*ar), 8.12 (sé, 2H, 2*H*ar), 8.60 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.7, 22.9, 23.1, 24.5, 24.6, 30.3, 30.9, 35.0 (10*C*H$_2$), 28.5 (C(*C*H$_3$)$_3$), 44.3 (NC-*C*(CH_2)$_5$-C), 54.8, 55.2 (O*C*H_3 et *C*H-C-C=O), 59.1 (*C*(CH_3)$_3$), 63.2 (NC-*C*(CH_2)$_5$-N), 119.8, 121.2 (2*C*N et *C*-C=O), 112.5, 113.8, 128.6, 128.8, 130.1 (9*C*Har), 133.5-133.7, 136.3, 156.7, 159.8 (3*C*ar et C=*C*-N), 168.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2936, 2222, 1707, 1610, 1514, 1452, 1265, 1188, 1038, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	442 [MH-(CH_2)$_5$-C-CN]$^{\cdot+}$, 551 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 550.3308 Erreur : 0.8 ppm Trouvée 550.3312

3-[1-(Cyano-dimethyl-methyl)-5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionitrile **4.63**



$C_{25}H_{26}N_4O$ M= 398.50 g.mol^{-1}

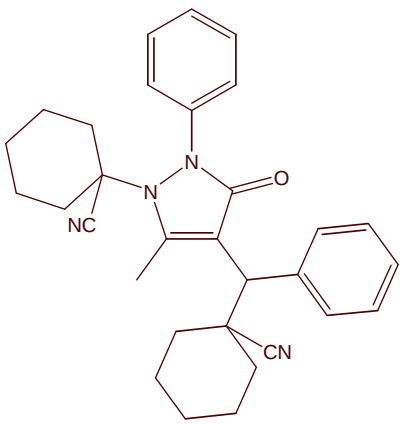
Synthesise according to the general procedure with 350 mg of **4.43** (1.33 mmol, 1.0 eq), 2.5 mL of 1,2-dichloroethane and 556 mg of AIBN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 85/15) yielding 314 mg (59%) of **4.63** as a white solid (mp= 172°C).

The spectral data of **4.63** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.51 (s, 6H, 2C*H*$_3$-C-CN), 1.53, 1.55 (2s, 2*3H, 2C*H*$_3$-C-CN), 2.50 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.94 (s, 1H, C*H*), 7.26-7.35 (m, 4H, 4*H*ar), 7.39-7.44 (m, 4H, 4*H*ar), 7.58 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.5 (*C*H$_3$), 26.1, 26.3, 26.7, 27.4 (4*C*H$_3$-C-CN), 44.2 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 49.8 (*C*H-C-C=O), 58.0 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 117.7, 120.6, 125.4 (2*C*N et *C*-C=O), 123.7, 127.0, 127.6, 128.6, 129.1, 129.6 (10*C*Har), 137.5, 141.1 (2*C*ar), 162.1 (C=*C*-N), 170.8 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2332, 1697, 1630, 1593, 1494, 1456, 1392, 1356, 1266, 1168, 1024, 912
MS (m/z) (IC, NH_3)	330 [MH-(CH$_3$)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 399 [MH]$^+$

Microanalyse	Calculée	%C 75.35	%H 6.58
	Trouvée	%C 75.12	%H 6.54

4.64



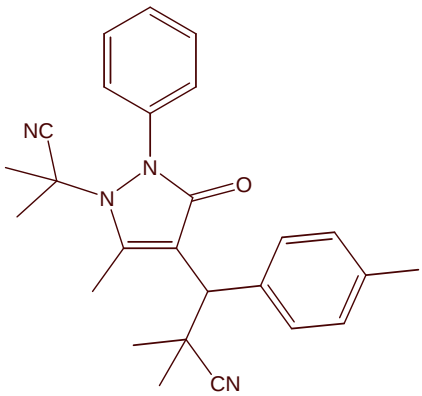
$C_{31}H_{34}N_4O$ M= 478.63 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 150 mg of **4.43** (0.57 mmol, 1.0 eq), 1 mL of distilled toluene and 183 mg of ACCN (1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 147 mg (54%) of **4.64** as a white solid (mp= 199°C).

The spectral data of **4.64** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.80-1.97 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 2.53 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.93 (s, 1H, C*H*), 7.23-7.33 (m, 4H, 4*H*ar), 7.39-7.42 (m, 4H, 4*H*ar), 7.53 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.9 (*C*H$_3$), 23.0, 23.1, 23.4, 24.2, 25.0, 34.0, 34.7, 34.8, 35.4 (10*C*H$_2$), 42.3 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 50.1 (*C*H-C-C=O), 65.1 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 117.0, 119.1, 123.7 (2*C*N et *C*-C=O), 123.4, 126.6, 127.4, 128.5, 129.0, 129.8 (10*C*Har), 137.5, 142.1 (2*C*ar), 162.2 (C=*C*-N), 171.2 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2222, 1691, 1628, 1595, 1494, 1451, 1399, 1342, 1167, 1070, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	370 [MH-(CH$_2$)$_5$-C-CN]$^{\cdot+}$, 479 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 478.2733 Erreur : 0.0 ppm Trouvée 478.2733

3-[1-(Cyano-dimethyl-methyl)-5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile **4.65**



$C_{26}H_{28}N_4O$ M= 412.53 g.mol^{-1}

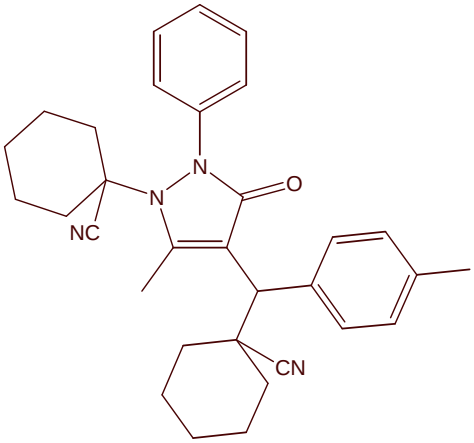
Synthesise according to the general procedure with 560 mg of **4.44** (2.03 mmol, 1.0 eq), 4 mL of 1,2-dichloroethane and 988 mg of AIBN (2*1 eq + 2*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 85/15) yielding 533 mg (64%) of **4.65** as a white solid (mp= 177°C).

The spectral data of **4.65** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.49, 1.50, 1.52, 1.54 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 2.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.50 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.90 (s, 1H, C*H*), 7.12 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.25-7.30 (m, 1H, 1*H*ar), 7.38-7.42 (m, 4H, 4*H*ar), 7.46 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.4, 21.1 (2*C*H$_3$), 26.1, 26.3, 26.6, 27.3 (4*C*H$_3$-C-CN), 44.2 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 49.4 (*C*H-C-C=O), 58.0 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 117.8, 120.6,

	125.5 (2*C*N et *C*-C=O), 123.7, 126.9, 129.0, 129.2, 129.4 (9*C*Har), 134.4, 137.2, 141.4 (3*C*ar), 162.0 (C=*C*-N), 170.8 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2236, 1695, 1623, 1594, 1494, 1456, 1392, 1362, 1274, 1168
MS (m/z) (IC, NH_3)	344 $[MH-(CH_3)_2-C-CN]^{\cdot+}$, 413 $[MH]^+$
Microanalyse	Calculée %C 75.70 %H 6.84 Trouvée %C 75.44 %H 6.81

4.66



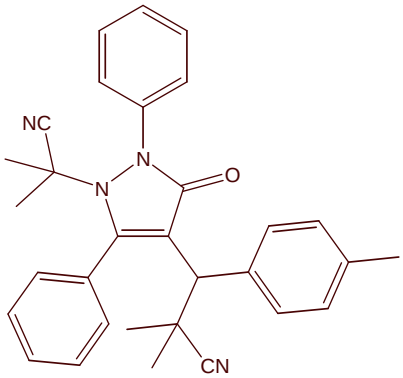
$C_{32}H_{36}N_4O$ M= 492.65 $g.mol^{-1}$

Synthesise according to the general procedure with 500 mg of **4.44** (1.81 mmol, 1.0 eq), 6 mL of distilled toluene and 1.04 g of ACCN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 709 mg (80%) of **4.66** as a white solid (mp=193°C).

The spectral data of **4.66** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.98-1.96 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 2.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.50 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.89 (s, 1H, C*H*), 7.11 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.23-7.27 (m, 1H, 1*H*ar), 7.38-7.41 (m, 4H, 4*H*ar), 7.44 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.8 (*C*H$_3$), 21.1 (*C*H$_3$), 23.0, 23.3, 24.1, 25.0, 33.9, 34.6, 34.7, 35.4 (10*C*H$_2$), 42.4 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 49.7 (*C*H-C-C=O), 65.0 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 117.0, 119.1, 123.7 (2*C*N et *C*-C=O), 123.4, 126.6, 128.9, 129.2, 129.6 (9*C*Har), 134.3, 137.1, 142.0 (3*C*ar), 162.1 (C=*C*-N), 171.2 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2231, 1701, 1614, 1595, 1492, 1456, 1394, 1347, 1164, 1070, 909
MS (m/z) (IC, NH_3)	384 $[MH-(CH_2)_5-C-CN]^{\cdot+}$, 493 $[MH]^+$, 510 $[MNH_4]^+$
Microanalyse	Calculée %C 78.01 %H 7.37 Trouvée %C 77.91 %H 7.28

3-[1-(Cyano-dimethyl-methyl)-3-oxo-2,5-diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile **4.67**



$C_{31}H_{30}N_4O$ M= 474.60 g.mol^{-1}

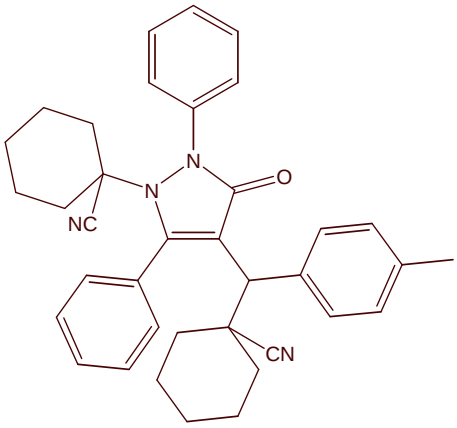
Synthesise according to the general procedure with 600 mg of **4.45** (1.77 mmol, 1.0 eq), 4 mL of 1,2-dichloroethane and 1.35 g of AIBN (3*1 eq + 3*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 655 mg (78%) of **4.67** as a white solid (mp= 150°C).

The spectral data of **4.67** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.30, 1.33, 1.34, 1.39 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 2.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.65 (s, 1H, C*H*), 7.11 (d, 2H, *J*= 8.0Hz, 2*H*ar), 7.24-7.29 (m, 1H, 1*H*ar), 7.32 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, 1*H*ar), 7.41 (d, 2H, *J*= 8.0Hz, 2*H*ar), 7.47 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar), 7.51-7.55 (m, 3H, 3*H*ar), 7.55-7.65 (m, 2H, 2*H*ar), 7.70-7.74 (m, 1H, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	20.0 (*C*H$_3$), 26.2, 26.4, 26.6, 27.6 (4*C*H$_3$-C-CN), 44.2 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 50.2 (*C*H-C-C=O), 59.9 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 118.9, 119.4, 125.0 (2*C*N et *C*-C=O), 124.0, 127.2, 129.1-130.6 (14*C*Har), 129.6, 135.0, 137.3, 141.0 (4*C*ar), 164.0 (C=*C*-N), 170.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2333, 1741, 1697, 1617, 1593, 1494, 1456, 1371, 1240, 1170, 1048
MS (m/z) (IC, NH_3)	406 [MH-(CH$_3$)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 475 [MH]$^+$

Microanalyse	Calculée	%C 78.45	%H 6.37
	Trouvée	%C 78.71	%H 6.48

4.68



$C_{37}H_{38}N_4O$ M= 554.72 g.mol^{-1}

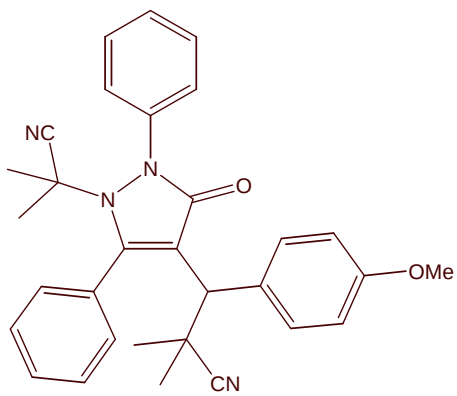
Synthesise according to the general procedure with 600 mg of **4.45** (1.77 mmol, 1.0 eq), 5.5 mL of distilled toluene and 1.10 g of ACCN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 808 mg (82%) of **4.68** as a white solid (mp= 206°C).

The spectral data of **4.68** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.85-2.20 (m, 20H, 10C*H$_2$*), 2.31 (s, 3H, C*H$_3$*), 3.57 (s, 1H, C*H*), 7.09 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.30 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.38 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.45 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.50-7.55 (m, 3H, 3*H*ar), 7.56-7.65 (m, 2H, 2*H*ar), 7.68-7.76 (m, 1H, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.2 (*C*H$_3$), 23.0, 23.5, 24.0, 34.4, 34.6, 35.0, 35.7 (10*C*H$_2$), 42.2 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 50.9 (*C*H-C-C=O), 67.1 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 117.2, 119.2, 122.8 (2*C*N et *C*-C=O), 123.7, 126.8, 129.0-131.1 (14*C*Har), 129.0, 135.0, 137.2, 142.0 (4*C*ar), 164.3 (C=*C*-N), 170.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2861, 2229, 1695, 1617, 1591, 1514, 1494, 1454, 1374, 1136, 909
MS (m/z) (IC, NH_3)	446 [MH-(CH$_2$)$_5$-C-CN]$^{\cdot+}$, 555 [MH]$^+$

Microanalyse			
	Calculée	%C 80.11	%H 6.90
	Trouvée	%C 80.16	%H 6.82

3-[1-(Cyano-dimethyl-methyl)-3-oxo-2,5-diphenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-3-(4-methoxy-phenyl)-2,2-dimethyl-propionitrile 4.69



$C_{31}H_{30}N_4O_2$ M= 490.60 g.mol^{-1}

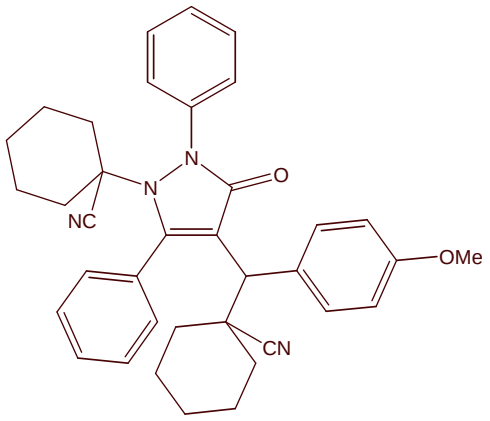
Synthesise according to the general procedure with 815 mg of **4.46** (2.30 mmol, 1.0 eq), 5 mL of 1,2-dichloroethane and 1.71 g of AIBN (3*1 eq + 3*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 730 mg (65%) of **4.69** as a white solid (mp= 189°C).

The spectral data of **4.69** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.31, 1.34, 1.35, 1.40 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 3.65 (s, 1H, C*H*), 3.80 (s, 3H, OC*H*$_3$), 6.84 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.26-7.29 (m, 1H, 1*H*ar), 7.33 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.45 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.48 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.51-7.55 (m, 3H, 3*H*ar), 7.60-7.66 (m, 2H, 2*H*ar), 7.71-7.75 (m, 1H, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	26.2, 26.3, 26.7, 27.6 (4*C*H$_3$-C-CN), 44.2 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 49.8 (*C*H-C-C=O), 55.3 (O*C*H$_3$), 59.9 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 118.9, 119.4, 125.1 (2*C*N et *C*-C=O), 113.9, 114.0, 124.1, 127.2, 129.2-131.5 (14*C*Har), 130.0, 130.1, 141.0 , 159.1 (4*C*ar), 163.9 (C=*C*-N), 170.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2230, 1697, 1611, 1513, 1494, 1370, 1252, 1170, 1027, 909
MS (m/z) (IC, NH_3)	422 [MH-(CH$_3$)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 491 [MH]$^+$

Microanalyse	Calculée	%C 75.89	%H 6.16
	Trouvée	%C 75.67	%H 6.35

4.70



$C_{37}H_{38}N_4O_2$ M= 570.72 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 770 mg of **4.46** (2.17 mmol, 1.0 eq), 7 mL of distilled toluene and 1.37 g of ACCN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 1.12 g (89%) of **4.70** as a white solid.

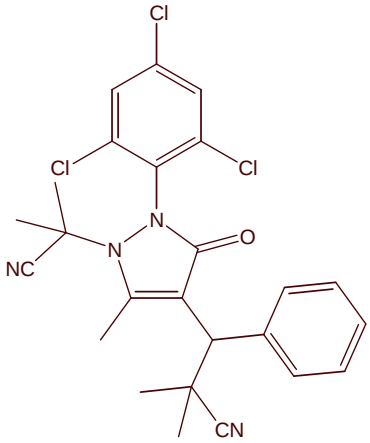
The spectral data of **4.70** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.87-2.20 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 3.56 (s, 1H, C*H*), 3.79 (s, 3H, OC*H*$_3$), 6.82 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.31 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.42 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 7.46 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.53 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.52-7.54 (m, 1H, 1*H*ar), 7.57-7.63 (m, 2H, 2*H*ar), 7.67-7.75 (m, 1H, 1*H*ar)

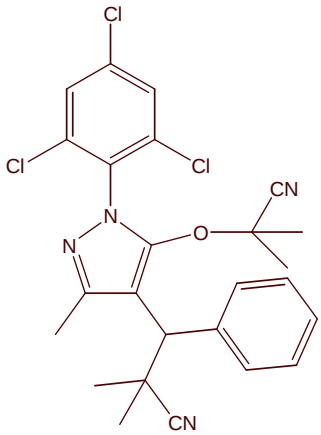
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	23.0, 23.4, 24.0, 34.3, 34.6, 35.0, 35.7 (10*C*H_2), 43.3 (NC-*C*$(CH_2)_5$-C), 50.4 (*C*H-C-C=O), 55.2 (O*C*H_3), 67.1 (NC-*C*$(CH_2)_5$-N), 117.2, 119.3, 122.8 (2*C*N et *C*-C=O), 113.8, 113.9, 123.8-131.2 (14*C*Har), 129.8, 130.0, 142.0, 158.9 (4*C*ar), 164.3 (C=*C*-N), 170.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2940, 2863, 2230, 1693, 1611, 1592, 1513, 1494, 1377, 1252, 1182, 1040, 965, 909
MS (m/z) (IC, NH_3)	462 $[MH-(CH_2)_5\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 571 $[MH]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 570.2995 Erreur : -3.8 ppm Trouvée 570.2973

3-[1-(Cyano-dimethyl-methyl)-5-methyl-3-oxo-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionitrile **4.71a**

3-[5-(Cyano-dimethyl-methoxy)-3-methyl-1-(2,4,6-trichloro-phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionitrile **4.71b**



4.71a



4.71b

$C_{25}H_{23}Cl_3N_4O$ M= 501.83 $g.mol^{-1}$

Synthesise according to the general procedure with 620 mg of **4.47** (1.70 mmol, 1.0 eq), 3.5 mL of 1,2-dichloroethane and 1.41 g of AIBN (4*1 eq + 2*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 95/5 to 85/15) yielding 184 mg (22%) of **4.71b** as a white solid (mp= 139-144°C) and 553 mg (65%) of **4.71a** as a white solid.

The spectral data of **4.71a** and **4.71b** are reported below:

4.71a:

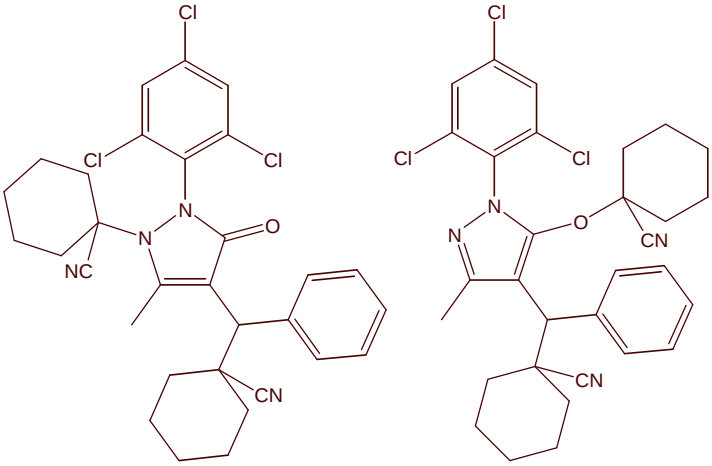
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.55, 1.56, 1.58, 1.60 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 2.45 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.98 (s, 1H, C*H*), 7.30 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.34 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.44 (m, 2H, 2*H*ar), 7.58 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.4 (*C*H_3), 25.2, 25.5, 26.1, 27.1 (4*C*H_3-C-CN), 44.2 (NC-*C*$(CH_3)_2$-C), 49.7 (*C*H-C-C=O), 57.9 (NC-*C*$(CH_3)_2$-N), 118.0, 120.4, 125.3 (2*C*N et *C*-C=O), 127.6, 128.6, 129.4-129.6 (7*C*Har), 134.9, 135.9, 135.7, 137.6 (5*C*ar), 161.3 (C=*C*-N), 169.1 (*C*=O)

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2234, 1698, 1552, 1449, 1390, 1171, 860		
MS (m/z) (IC, NH_3)	432, 434, 436 $[MH-(CH_3)_2\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 501, 503, 505, 507 $[MH]^+$		
HRMS (m/z)	Trouvée	500.0937 500.0935	Erreur : -0.7 ppm

4.71b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.49 (s, 6H, $(CH_3)_2$-C-CN), 1.46, 1.52 (2s, 2*3H, 2CH_3-C-CN), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.99 (s, 1H, C*H*), 7.32 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.41 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.48 (s, 2H, 2*H*ar), 7.67 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	16.7 (CH_3), 26.9, 27.2, 27.7, 27.9 (4CH_3-C-CN), 36.1 (NC-*C*$(CH_3)_2$-C), 49.9 (*C*H-C=C-O), 75.3 (NC-*C*$(CH_3)_2$-O), 108.9 (*C*=C-O), 120.1, 125.3 (2*C*N), 127.5, 128.7-129.5 (7*C*Har), 132.6, 135.6, 136.5, 138.2 (5*C*ar), 148.4, 149.8 (*C*=N et C=*C*-O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2224, 1568, 1553, 1491, 1453, 1390, 1142, 1090, 947, 894, 860
MS (IC, NH_3)	501, 503, 505 $[MH]^+$, 518, 520 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 500.0937 Trouvée 500.0933 — Erreur : -1.0 ppm

4.72a
4.72b



$C_{31}H_{31}Cl_3N_4O$ M= 581.96 g.mol^{-1}

4.72a **4.72b**

Synthesise according to the general procedure with 340 mg of **4.47** (0.93 mmol, 1.0 eq), 3 mL of distilled toluene and 446 mg of ACCN (2*1 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 95/5 to 9/1) yielding 80 mg (15%) of **4.72b** as a white solid (mp= 159°C), 79 mg (15%) of **4.72a** as a white solid and 190 mg (36%) of a 1/1 mixture of **4.72a**/**4.72b**.

The spectral data of **4.72a** and **4.72b** are reported below:

4.72a:

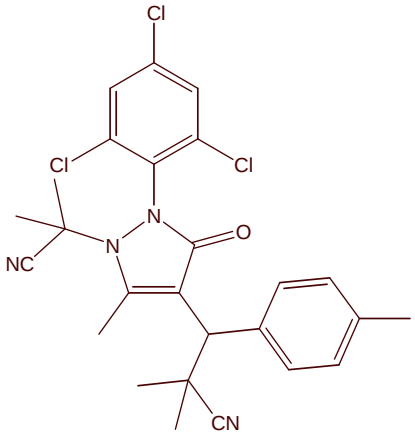
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.09-2.38 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 2.49 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.96 (s, 1H, C*H*), 7.27 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.33 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.41-7.43 (m, 2H, 2*H*ar), 7.57 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.8 (*C*H$_3$), 23.0, 23.2, 23.3, 25.1, 25.7, 32.6, 32.7, 34.8, 35.2, 35.4 (10*C*H$_2$), 42.4 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 50.1 (*C*H-C-C=O), 65.0 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 117.1, 118.6, 123.5 (2*C*N et *C*-C=O), 127.4, 128.5, 129.4, 129.7 (7*C*Har), 135.3, 135.6, 135.7, 137.6 (5*C*ar), 161.5 (C=*C*-N), 169.3 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2352, 2231, 1696, 1622, 1569, 1553, 1419, 1399, 1375, 1170, 1084, 908, 860
MS (m/z) (IC, NH_3)	472, 474, 476 [MH-(CH$_2$)$_5$-C-CN]$^{\cdot+}$, 581, 583, 585 [MH]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 580.1563 Erreur : -0.3 ppm Trouvée 580.1562

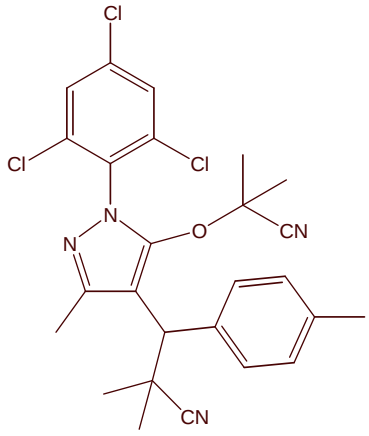
4.72b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.92-2.15 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 2.49 (s, 3H, C*H*$_3$), 4.01 (s, 1H, C*H*), 7.31 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.40 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.46-7.49 (m, 2H, 2*H*ar), 7.67 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	17.2 (*C*H$_3$), 22.8, 22.9, 23.2, 24.1, 25.1, 35.2, 35.8, 36.4 (10*C*H$_2$), 42.4 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 50.2 (*C*H-C=C-O), 80.9 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-O), 108.3 (*C*=C-O), 118.9, 123.6 (2*C*N), 127.5, 128.6, 129.0, 129.2, 129.8 (7*C*Har), 132.8, 135.6, 135.7, 136.4, 138.1 (5*C*ar), 148.5, 149.7 (*C*=N et C=*C*-O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2940, 2862, 1565, 1553, 1490, 1453, 1418, 1376, 1156, 1092, 1037, 1021, 934, 908, 860
MS (m/z) (IC, NH_3)	472, 474, 476 [MH-(CH$_2$)$_5$-C-CN]$^{\cdot+}$, 581, 583, 585 [MH]$^+$
Microanalyse	Calculée %C 63.98 %H 5.37 Trouvée %C 64.08 %H 5.41

3-[1-(Cyano-dimethyl-methyl)-5-methyl-3-oxo-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile **4.73a**

3-[5-(Cyano-dimethyl-methoxy)-3-methyl-1-(2,4,6-trichloro-phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile **4.73b**





$C_{26}H_{25}Cl_3N_4O$ M= 515.86 g.mol^{-1}

4.73a **4.73b**

Synthesise according to the general procedure with 690 mg of **4.48** (1.82 mmol, 1.0 eq), 3.8 mL of 1,2-dichloroethane and 1.35 g of AIBN (3*1 eq + 3*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 9/1 to 85/15) yielding 135 mg (14%) of **4.73b** as a white solid (mp= 186°C) and 526 mg (56%) of **4.73a** as a white solid (mp= 175°C).

The spectral data of **4.73a** and **4.73b** are reported below:

4.73a:

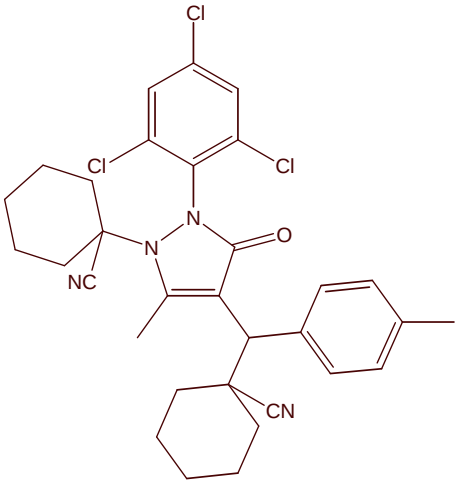
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.49, 1.54, 1.57, 1.59 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 2.33 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.44 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.93 (s, 1H, C*H*), 7.13 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.42-7.43 (m, 2H, 2*H*ar), 7.45 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.4 (*C*H$_3$), 21.1 (*C*H$_3$), 25.2, 25.5, 26.1, 27.2 (4*C*H$_3$-C-CN), 36.1 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 49.4 (*C*H-C-C=O), 57.9 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 118.2, 120.4, 125.4 (2*C*N et *C*-C=O), 129.2-129.5 (6*C*Har), 134.5, 135.0, 135.6, 135.7, 135.8, 137.2 (6*C*ar), 161.2 (C=*C*-N), 169.1 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2232, 1698, 1625, 1571, 1552, 1515, 1448, 1390, 1370, 1170, 1148, 1088, 1021, 908, 860
MS (m/z) (IC, NH_3)	446, 448, 450 [MH-(CH$_3$)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 515, 517, 519, 521 [MH]$^+$
Microanalyse	Calculée %C 60.54 %H 4.88 Trouvée %C 60.71 %H 4.91

4.73b:

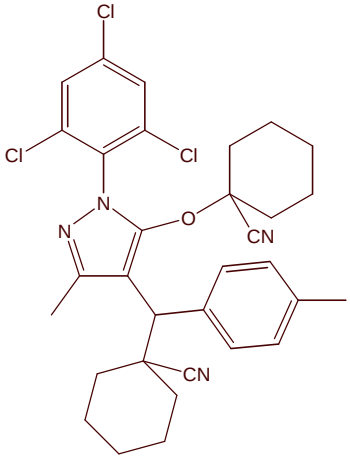
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.45, 1.48, 1.50, 1.51 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 2.36 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.40 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.93 (s, 1H, C*H*), 7.21 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar), 7.48 (s, 2H, 2*H*ar), 7.54 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar)

^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	16.8 (*C*H_3), 21.1 (*C*H_3), 27.0, 27.2, 27.6, 28.0 (4*C*H_3-C-CN), 36.2 (NC-*C*$(CH_3)_2$-C), 49.6 (*C*H-C=C-O), 75.3 (NC-*C*$(CH_3)_2$-O), 109.1 (*C*=C-O), 120.1, 125.4 (2*C*N), 128.9-129.5 (6*C*Har), 132.6, 135.1, 135.6, 136.5, 137.2 (6*C*ar), 148.3, 149.8 (*C*=N et C=*C*-O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2334, 1568, 1552, 1491, 1461, 1418, 1390, 1372, 1220, 1142, 1090, 947, 895, 860
MS (m/z) (IC, NH_3)	446, 448, 450 $[MH-(CH_3)_2\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 515, 517, 519, 521 $[MH]^+$
Microanalyse	Calculée %C 60.54 %H 4.88 Trouvée %C 60.69 %H 4.82

4.74a
4.74b



4.74a



4.74b

$C_{32}H_{33}Cl_3N_4O$ M= 595.99 $g.mol^{-1}$

Synthesise according to the general procedure with 700 mg of **4.48** (1.84 mmol, 1.0 eq), 5.5 mL of distilled toluene and 795 mg of ACCN (1 eq + 2*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 260 mg (24%) of **4.74a** as a white solid and 615 mg (56%) of a 2/3 mixture of **4.74a**/**4.74b**.

The spectral data of **4.74a** and **4.74b** are reported below:

4.74a:

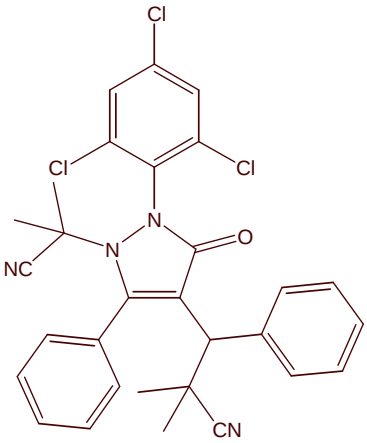
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.10-2.30 (m, 20H, 10CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.91 (s, 1H, C*H*), 7.12 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.40-7.42 (m, 2H, 2*H*ar), 7.44 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.9 (*C*H_3), 21.1 (*C*H_3), 23.1, 23.2, 23.4, 24.0, 25.1, 32.7, 33.6, 34.7, 35.2 (10*C*H_2), 42.4 (NC-*C*$(CH_2)_5$-C), 49.7 (*C*H-C-C=O), 64.9 (NC-*C*$(CH_2)_5$-N), 117.3, 118.6, 123.6 (2*C*N et *C*-C=O), 129.2, 129.4-129.6 (6*C*Har), 134.5, 135.3, 135.6, 135.8, 137.1 (6*C*ar), 161.5 (C=*C*-N), 169.4 (*C*=O)

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2940, 2862, 2229, 1695, 1620, 1552, 1515, 1449, 1399, 1374, 1239, 1169, 1048, 860		
MS (m/z) (IC, NH_3)	486, 488, 490 $[MH-(CH_2)_5-C-CN]^{\cdot+}$, 595, 597, 599 $[MH]^+$		
Microanalyse	Calculée	%C 64.49	%H 5.58
	Trouvée	%C 64.21	%H 5.73

4.74b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.08-2.19 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 2.35 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.49 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.95 (s, 1H, C*H*), 7.20 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz, 2*H*ar), 7.46-7.48 (m, 2H, 2*H*ar), 7.55 (d, 2H, *J*= 8.2 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.3 (*C*H$_3$), 21.1 (*C*H$_3$), 22.9, 23.1, 23.3 , 24.0, 25.0, 32.6, 33.5, 34.7, 35.1, 36.4 (10*C*H$_2$), 42.4 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 49.9 (*C*H-C=C-O), 80.8 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-O), 108.5 (*C*=C-O), 118.9, 120.4 (2*C*N), 128.9-129.9 (6*C*Har), 134.5, 135.0, 135.7, 136.4, 137.0 (6*C*ar), 148.4, 149.7 (*C*=N et C=*C*-O)

3-[1-(Cyano-dimethyl-methyl)-3-oxo-5-phenyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-phenyl-propionitrile **4.75a**



$C_{30}H_{25}Cl_3N_4O$ M= 563.90 g.mol^{-1}

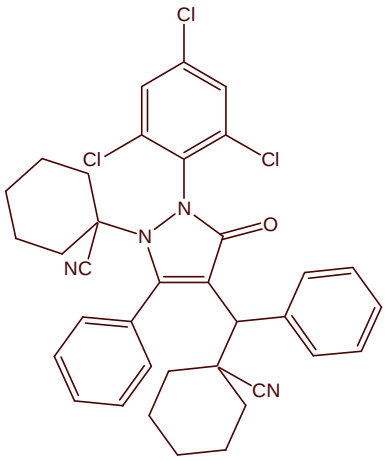
Synthesise according to the general procedure with 300 mg of **4.49** (0.70 mmol, 1.0 eq), 1.5 mL of 1,2-dichloroethane and 593 mg of AIBN (4*1 eq + 2*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 95/5 to 9/1) yielding 320 mg (81%) of **4.75a** as a yellow oil.

The spectral data of **4.75a** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.30, 1.38, 1.40, 1.42 (4s, 4*3H, 4C*H*$_3$-C-CN), 3.65 (s, 1H, C*H*), 7.15 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.28-7.35(m, 3H, 3*H*ar), 7.48 (s, 2H, 2*H*ar), 7.48-7.52 (m, 2H, 2*H*ar), 7.59-7.65 (m, 3H, 3*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	25.9, 26.0, 26.1, 26.4 (4*C*H$_3$-C-CN), 44.2 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-C), 50.7 (*C*H-C-C=O), 59.7 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 118.7, 119.3, 125.0 (2*C*N et *C*-C=O), 127.8, 128.8-131.7 (12*C*Har), 134.2, 135.7, 136.1, 136.9, 138.3 (6*C*ar), 163.2 (C=*C*-N), 168.4 (*C*=O)

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2986, 2940, 2234, 1697, 1571, 1553, 1454, 1389, 1377, 1167, 908, 858		
MS (m/z) (IC, NH_3)	494, 496, 498 $[MH- (CH_3)_2\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 563, 565, 567, 569 $[MH]^+$		
HRMS (m/z)	Calculée Trouvée	562.1094 562.1087	Erreur : -1.3 ppm

4.76a



$C_{36}H_{33}Cl_3N_4O$ M= 644.03 g.mol^{-1}

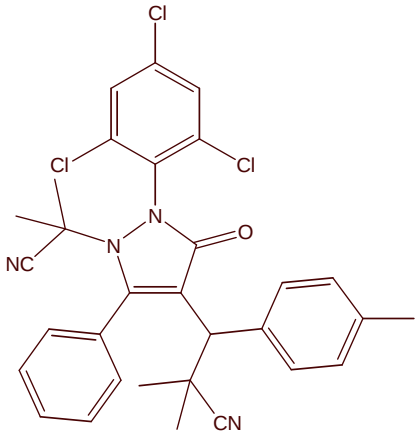
Synthesise according to the general procedure with 244 mg of **4.49** (0.57 mmol, 1.0 eq), 1.8 mL of distilled toluene and 350 mg of ACCN (2*1 eq + 1*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 192 mg (52%) of **4.76a** as a yellow solid (mp= 162-166°C).

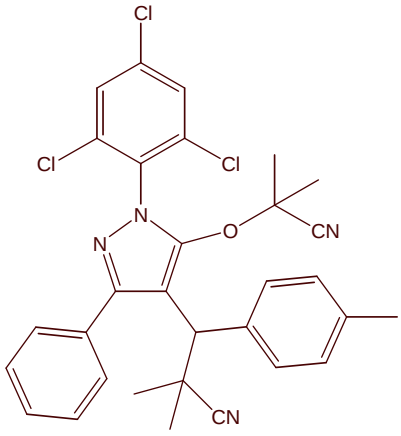
The spectral data of **4.76a** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.90-2.21 (m, 20H, 10C*H*$_2$), 3.57 (s, 1H, C*H*), 7.16 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.28-7.34 (m, 3H, 3*H*ar), 7.47 (s, 2H, 2*H*ar), 7.47-7.51 (m, 2H, 2*H*ar), 7.57-7.63 (m, 3H, 3*H*ar)		
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.9, 23.4, 23.9, 33.2, 34.0, 35.2 (10*C*H$_2$), 43.2 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 51.3 (*C*H-C-C=O), 66.9 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 116.5, 119.0, 122.7 (2*C*N et *C*-C=O), 127.6, 128.6, 129.4-131.4 (12*C*Har), 130.1, 135.2, 135.3, 135.7, 136.5, 138.3 (6*C*ar), 163.5 (C=*C*-N), 168.7 (*C*=O)		
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2940, 2863, 2229, 1694, 1573, 1553, 1497, 1453, 1378, 1146, 1136, 1073, 1030, 968, 908, 859		
MS (m/z) (IC, NH_3)	534, 536 $[MH\text{-}(CH_2)_5\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 643, 645, 647 $[MH]^+$		
HRMS (m/z) fragment (- $(CH_2)_5CCN$)	Calculée Trouvée	534.0907 534.0910	Erreur : 0.6 ppm

3-[1-(Cyano-dimethyl-methyl)-3-oxo-5-phenyl-2-(2,4,6-trichloro-phenyl)-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile **4.77a**

3-[5-(Cyano-dimethyl-methoxy)-3-phenyl-1-(2,4,6-trichloro-phenyl)-1*H*-pyrazol-4-yl]-2,2-dimethyl-3-*p*-tolyl-propionitrile **4.77b**





$C_{31}H_{27}Cl_3N_4O$ M= 577.93 g.mol^{-1}

4.77a **4.77b**

Synthesise according to the general procedure with 710 mg of **4.50** (1.61 mmol, 1.0 eq), 3.4 mL of 1,2-dichloroethane and 1.48 g of AIBN (3*1 eq + 5*0.5 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 95/5 to 85/15) yielding 85 mg (9%) of **4.77b** as a white solid (mp= 186 °C) and 462 mg (50%) of **4.77a** as a white solid (mp= 211°C).
The spectral data of **4.77a** and **4.77b** are reported below:

4.77a:

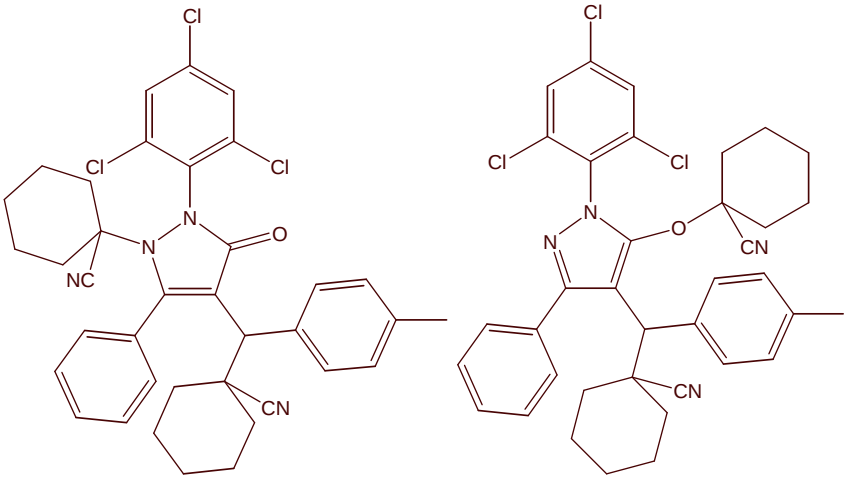
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.36 (s, 6H, (CH_3)$_2$-C-CN), 1.39, 1.42 (2s, 2*3H, 2CH_3-C-CN), 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.63 (s, 1H, C*H*), 7.13 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.16 (d, 1H, *J*= 7.8 Hz, 1*H*ar), 7.39 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.48 (s, 2H, 2*H*ar), 7.50 (t, 1H, *J*= 7.8 Hz, 1*H*ar), 7.57-7.63 (m, 3H, 3*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.2 (CH_3), 25.9, 26.0, 26.1, 26.4 (4CH_3-C-CN), 36.9 (NC-*C*(CH_3)$_2$-C), 50.4 (*C*H-C-C=O), 59.7 (NC-*C*(CH_3)$_2$-N), 118.7, 119.5, 125.1 (2*C*N et *C*-C=O), 129.0-131.6 (11*C*Har), 134.3, 135.2, 135.6, 136.0, 136.8, 137.4 (7*C*ar), 163.0 (C=*C*-N), 168.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2232, 1697, 1570, 1552, 1452, 1378, 1167, 1150, 1062, 1029, 858
MS (m/z) (IC, NH_3)	508, 510, 512 [MH-(CH_3)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 577, 579, 581, 583 [MH]$^+$
Microanalyse	Calculée %C 64.42 %H 4.71 Trouvée %C 62.46 %H 4.72

4.77b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.28, 1.29 (2s, 2*3H, 2CH_3-C-CN), 1.53 (s, 6H, (CH_3)$_2$-C-CN), 2.36 (s, 3H, CH_3), 4.10 (s, 1H, C*H*), 7.17 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.42 (m, 3H, 3*H*ar), 7.47-7.52 (m, 4H, 4*H*ar), 7.52-7.57 (m, 2H, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm)	23.5 (CH_3), 25.0, 27.3, 27.9, 28.6 (4CH_3-C-CN), 36.0 (NC-*C*(CH_3)$_2$-C),

($CDCl_3$, 100 MHz)	48.0 (*C*H-C=C-O), 75.7 (NC-*C*$(CH_3)_2$-O), 108.9 (*C*=C-O), 119.8, 121.5 (2*C*N), 128.6-129.8 (11*C*Har), 125.0, 133.2, 133.5, 135.8, 135.9, 137.0, 137.1 (7*C*ar), 148.5 (C=*C*-O), 154.8 (*C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2989, 2943, 2240, 2020, 1741, 1694, 1555, 1482, 1465, 1390, 1145, 882, 858
MS (m/z) (IC, NH_3)	508, 510, 512 $[MH-(CH_3)_2-C-CN]^{\cdot+}$, 577, 579, 581, 583 $[MH]^+$

4.78a
4.78b



$C_{37}H_{35}Cl_3N_4O$ M= 658.06 $g.mol^{-1}$

4.78a **4.78b**

Synthesise according to the general procedure with 130 mg of **4.50** (0.29 mmol, 1.0 eq), 1 mL of distilled toluene and 145 mg of ACCN (2*1 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 98/2 to 93/7) yielding 16 mg (8%) of **4.78b** as a white solid (mp= 148°C) and 80 mg (42%) of **4.78a** as a white solid.

The spectral data of **4.78a** and **4.78b** are reported below:

4.78a:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.90-2.07 (m, 20H, 10CH_2), 2.33 (s, 3H, CH_3), 3.54 (s, 1H, C*H*), 7.12 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar), 7.17 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.37 (d, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar), 7.47 (m, 2H, 2*H*ar), 7.49 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.56 (m, 1H, 1*H*ar), 7.61 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.1 (CH_3), 22.9, 23.1, 23.3, 23.9, 24.8, 33.1, 34.0, 35.2 (10CH_2), 43.1 (NC-*C*$(CH_2)_5$-C), 50.9 (*C*H-C-C=O), 66.8 (NC-*C*$(CH_2)_5$-N), 116.5, 119.2, 122.7 (2*C*N et *C*-C=O), 128.8-131.3 (11*C*Har), 130.1, 135.2, 135.3, 135.5, 136.5, 137.2 (7*C*ar), 163.3 (*C*=N), 168.6 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2229, 1694, 1615, 1572, 1553, 1514, 1452, 1378, 1147, 1136, 906, 858
MS (m/z) (IC, NH_3)	548, 550, 552 $[MH-(CH_2)_5-C-CN]^{\cdot+}$, 657, 659, 661 $[MH]^+$

HRMS (m/z) fragment (-$(CH_2)_5$CCN)	Calculée Trouvée	548.1063 548.1062	Erreur : -0.4 ppm

4.78b:

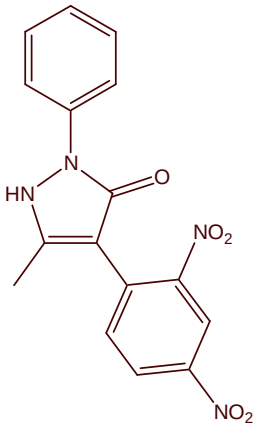
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.70-2.30 (m, 20H, 10C*H$_2$*), 2.35 (s, 3H, C*H$_3$*), 4.12 (s, 1H, C*H*), 7.16 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.41-7.45 (m, 3H, 3*H*ar), 7.48 (s, 2H, 2*H*ar), 7.50-7.55 (m, 4H, 4*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	21.1 (*C*H_3), 22.9, 23.1, 23.2, 23.7, 25.2, 35.2, 36.0, 36.7 (10*C*H_2), 42.5 (NC-*C*$(CH_2)_5$-C), 48.5 (*C*H-C=C-O), 81.4 (NC-*C*$(CH_2)_5$-O), 108.5 (*C*=C-O), 118.2, 122.9 (2*C*N), 128.6-130.1 (11*C*Har), 133.8, 135.8, 135.9, 136.9, 137.0 (7*C*ar), 148.6, 154.9 (C=*C*-O et *C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2358, 2331, 1552, 1515, 1481, 1450, 1416, 1390, 1387, 1257, 1158, 1021, 934, 909, 858
MS (m/z) (IC, NH_3)	548, 550, 552 $[MH-(CH_2)_5\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 657, 659, 661 $[MH]^+$

HRMS (m/z)	Calculée Trouvée	656.1876 656.1900	Erreur : 3.5 ppm

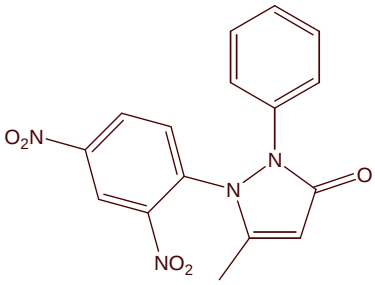
6. Synthèse des agents de 2ème génération

6.1. Composés portant 2 groupements nitro

4-(2,4-Dinitro-phenyl)-5-methyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-one	**4.89a**
1-(2,4-Dinitro-phenyl)-5-methyl-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-one	**4.89b**



4.89a



4.89b

$C_{16}H_{12}N_4O_5$ M= 340.29 g.mol^{-1}

The procedure used was described by Hüttel[161]:

To a solution of **4.32** (25.0 g, 143 mmol, 1.0 eq) in ethanol 99% (150 mL) were added portionwise 1-chloro-2,4-dinitrobenzene (28.0g, 138 mmol, 1.0 eq) and then anhydrous sodium acetate (14.1g, 171 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was refluxed for 6h30, cooled to room temperature and diluted with dichloromethane (100 mL). The yellow solid formed was filtered and washed with dichloromethane. 27.8 g (57%) of **4.89a** was obtained as a light yellow solid (mp= 213°C).
The filtrate was concentrated *in vacuo* and purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 8/2 to 3/7) yielding 4.41g (9%) of **4.89b** as a brown solid and 3.51 g (7%) of **4.89a** as a red solid.

The spectral data of **4.89a** and **4.89b** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[161]:

4.89a:

^{1}H RMN (δ ppm) (DMSO-d$_6$, 400 MHz)	2.34 (s, 3H, C*H$_3$*), 7.27 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.49 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.71 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.86 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, 1*H*ar), 8.49 (dd, 1H, *J$_1$*= 8.8 Hz, *J$_2$*= 2.4 Hz, 1*H*ar), 8.70 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar), 12.0 (sé, 1H, NH)
^{13}C RMN (δ ppm) (DMSO-d$_6$, 100 MHz)	13.3 (*C*H$_3$), 118.7, 120.7, 124.1, 126.1, 128.6, 131.5 (8*C*Har), 99.8, 134.4, 138.1, 142.8 (*C*-C=O et 4 *C*ar), 146.1 (*C*-N), 171.9 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2926, 2854, 1610, 1537, 1459, 1374, 1347, 832, 745

[161] Hüttel, R.; Rosner, M.; Wagner, D. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 2767-2782.

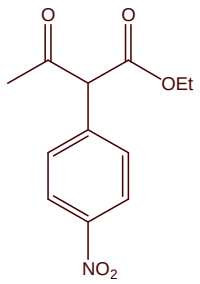
MS (m/z) (IC, NH_3)	341 $[MH]^+$, 358 $[MNH_4]^+$

4.89b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.37 (s, 3H, C*H$_3$*), 5.92 (s, 1H, C*H*), 7.24 (t, 1H, *J*= 9.2 Hz, 1*H*ar), 7.28 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.41 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.63 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 8.33 (dd, 1H, J_1= 9.2 Hz, J_2= 2.8 Hz, 1*H*ar), 8.82 (d, 1H, *J*= 2.8 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.7 (*C*H$_3$), 94.8 (*C*H-C=O), 118.2, 122.3-122.4, 127.7, 129.2, 129.4 (8*C*Har), 137.2, 139.0, 142.7, 146.4 (4*C*ar), 149.6 (C=*C*-N), 153.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1612, 1598, 1556, 1544, 1504, 1344, 1257, 1237, 1146, 1066, 1017, 923
MS (m/z) (IC, NH_3)	341 $[MH]^+$

6.2. Composés portant un seul groupement nitro

2-(4-Nitro-phenyl)-3-oxo-butyric acid ethyl ester **4.93**



$C_{12}H_{13}NO_5$ M= 251.24 g.mol^{-1}

The methodology used is a modified procedure of the one previously described by R.L. Augustine[162]:

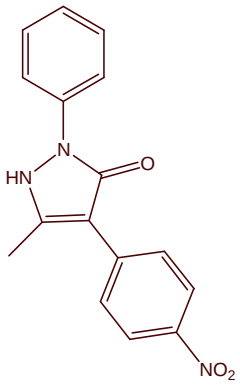
A solution of ethyl acetoacetate (10 mL, 78.5 mmol, 2.0 eq) in HMPA (40 mL) was added to a suspension of sodium hydride, 60% dispersion in oil (3.18 g, 79.5 mmol, 2 eq) in HMPA (16 mL).The suspension was stirred at room temperature under nitrogen and 1-chloro-4-nitrobenzene (6.20 g, 39.4 mmol, 1.0 eq) were added portionwise. The reaction mixture was stirred at 110°C for 2h and then cooled to 0°C. An aqueous solution of citric acid 3N (60 mL) was added to the mixture. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 3.36 g (34%) of **4.93** as a white solid (mp=138°C).

The spectral data of **4.93** are reported below :

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.19 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.89 (s, 3H, CH_3CO), 4.20 (q, 2H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 7.35 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2*Har*), 8.20 (d, 2H, *J*= 8.6 Hz, 2*Har*), 13.2 (s, 1H, C*H)*
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.1 (OCH_2CH_3), 20.0 (CH_3CO), 61.1 (OCH_2CH_3), 65.0 (*C*H), 123.2, 132.3 (4*C*Har), 142.5, 148.8 (2*C*ar), 171.6, 174.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2984, 1731, 1646, 1608, 1526, 1349, 1335, 1270, 1222, 1164, 1140, 1110, 1096, 1018, 962, 858
MS (m/z) (IC, NH_3)	252 $[MH]^+$, 269 $[MNH_4]^+$

[162] Augustine, R.J.; Gustavsen, A.J.; Wanat, S.F.; Pattison, I.C.; Houghton, K.S.; Koletar, G. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3004-3011.

5-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2-phenyl-1,2-dihydro-pyrazol-3-one **4.94**



$C_{16}H_{13}N_3O_3$ M= 295.29 g.mol^{-1}

To a solution of **4.93** (3.36 g, 13.4 mmol, 1.0 eq) in ethanol (18 mL) were added portionwise phenylhydrazine hydrochloride (3.93g, 27.2 mmol, 2.0 eq) and sodium acetate (2.23g, 27.2 mmol, 2.0 eq). The reaction mixture was refluxed for 3h, cooled to room temperature and diluted with water. The solid formed was filtered and washed with water. 3.78 g (96%) of **4.94** were obtained as a yellow solid.

The spectral data of **4.94** are reported below:

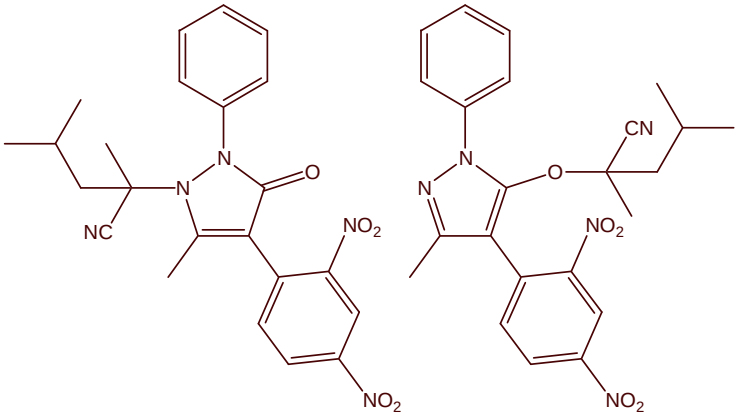
^{1}H RMN (δ ppm) (DMSO-d$_6$, 400 MHz)	2.46 (s, 3H,C*H$_3$*), 3.37 (sé, 1H, NH), 7.27 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*Har*), 7.51 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*Har*), 7.78 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*Har*), 7.96 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*Har*), 8.26 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*Har)*
^{13}C RMN (δ ppm) (DMSO-d$_6$, 100 MHz)	17.5 (*C*H$_3$), 118.3, 124.1, 125.4, 127.6, 129.5, 131.1, 133.0 (9*C*Har), 106.5, 140.8, 144.6, 148.2 (3*C*ar et *C*-C=O), 149.7 (C=*C*-N), 150.9 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (nujol)	3218, 1594, 1556, 1503, 1418, 1330, 1233, 1154, 1110
MS (m/z) (IC, NH$_3$)	296 [MH]$^+$, 313 [MNH$_4$]$^+$

6.3. Addition radicalaire

General Procedure :

A solution of dihydro-pyrazolone (n mmol) in the appropriate solvent (10n mL) was degassed by refluxing under nitrogen for 20 min. To this solution were added manganese oxide (IV) (8n mmol) and diazo (2n mmol). The reaction mixture was refluxed under nitrogen for several hours, cooled to room temperature, filtered on a celite pad and concentrated *in vacuo*.

2-[4-(2,4-Dinitro-phenyl)-5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-pyrazol-1-yl]-2,4-dimethyl-pentanenitrile **4.90a**
2-[4-(2,4-Dinitro-phenyl)-5-methyl-2-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yloxy]-2,4-dimethyl-pentanenitrile **4.90b**



$C_{23}H_{23}N_5O_5$ M= 449.46 g.mol^{-1}

4.90a **4.90b**

Synthesise according to the general procedure with 2.20 g of **4.89a** (6.47 mmol, 1.0 eq), 35 mL of 1,2-dichloroethane, 9 mL of petroleum ether, 4.49 g of MnO_2 (51.6 mmol, 8.0 eq) and 3.18 g of Vazo 52 (12.8 mmol, 2.0 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 9/1 to 7/3) yielding 740 mg (25%) of **4.90b** as a yellow solid and 762 mg (26%) of **4.90a** as a yellow solid (mp= 154°C).

The spectral data of **4.90a** and **4.90b** are reported below:

4.90a:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.03 (d, 3H, *J*= 8.4 Hz, C*H*$_3$CH), 1.08 (sé, 3H, C*H*$_3$CH), 1.61 (s, 3H, C*H*$_3$C(CN)), 1.75-1.88 (m, 3H, 2C*H*H et C*H*(CH$_3$)$_2$), 2.60 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.28-7.32 (m, 1H, 1*H*ar), 7.40-7.45 (m, 4H, 4*H*ar), 7.63 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 8.50 (dd, 1H, J_1= 8.4 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 8.93 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	16.0 (*C*H$_3$), 23.0, 24.3, 25.2, 26.6 (*C*H(CH$_3$)$_2$, CH(*C*H$_3$)$_2$, *C*H$_3$C(CN)), 43.5-45.0 (*C*H$_2$), 62.4 (*C*(CN)), 114.7, 120.2 (*C*N et *C*-C=O), 120.8, 123.9, 124.0, 127.3, 127.5, 129.2 (8*C*Har), 131.2, 141.0, 147.5, 149.2 (4*C*ar), 160.5 (C=*C*-N), 168.0 (*C*=O)

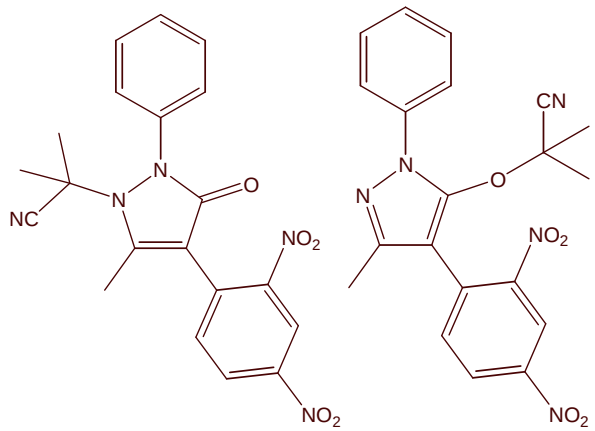
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2964, 2873, 1708, 1688, 1634, 1600, 1535, 1494, 1457, 1346, 1270, 1148, 1005, 915
MS (m/z) (IC, NH_3)	339 $[MH-(CH_3)_2-CH-CH_2-C(CH_3)-CN]^{\cdot+}$, 450 $[MH]^+$, 467 $[MNH_4]^+$

Microanalyse	Calculée	%C 61.46	%H 5.16
	Trouvée	%C 61.43	%H 5.18

4.90b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.89 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz, C*H*$_3$CH), 0.99 (sé, 3H, C*H*$_3$-CH), 1.23 (sé, 3H, C*H*$_3$C(CN)), 1.61-1.66 (m, 1H, C*H*$(CH_3)_2$), 1.70-1.85 (m, 2H, 2CH*H*), 2.19, 2.31 (2sé, 3H, C*H*$_3$), 7.40 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.50 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.60 (sé, 2H, 2*H*ar), 7.78 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 8.51 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 8.83 (sé, 1H, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.4 (*C*H$_3$), 23.6, 24.6, 26.0 (*C*H$(CH_3)_2$, CH(*C*H$_3$)$_2$, *C*H$_3$C(CN)), 48.5 (*C*H$_2$), 80.2 (NC-*C*-O), 105.0-107.0 (*C*=C-O), 118.6 (*C*N), 120.9, 124.0, 127.0, 127.2, 128.1, 129.3, 134.3 (8*C*Har), 133.1, 133.3, 137.9, 145.7 (4*C*ar), 147.0, 149.1 (*C*=N et C=*C*-O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2963, 1612, 1600, 1575, 1534, 1506, 1432, 1386, 1239, 1138, 1055, 912
MS (m/z) (IC, NH_3)	450 $[MH]^+$, 467 $[MNH_4]^+$

2-[4-(2,4-Dinitro-phenyl)-5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-pyrazol-1-yl]-2-methyl-propionitrile **4.91a**
2-[4-(2,4-Dinitro-phenyl)-5-methyl-2-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yloxy]-2-methyl-propionitrile **4.91b**



4.91a **4.91b**

$C_{20}H_{17}N_5O_5$ M= 407.38 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 1.99 g of **4.89a** (5.85 mmol, 1.0 eq), 40 mL of 1,2-dichloroethane, 4.09 g of MnO_2 (47.0 mmol, 8.0 eq) and 1.93 g of AIBN (11.8 mmol, 2.0 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 85/15 to 6/4) yielding 555 mg (23%) of **4.91b** as a yellow solid (mp=

184°C), 264 mg (11%) of **4.91a** as a yellow solid (mp= 181°C) and 578 mg (24%) of a 1/1 mixture of **4.91a**/**4.91b**.

The spectral data of **4.91a** and **4.91b** are reported below:

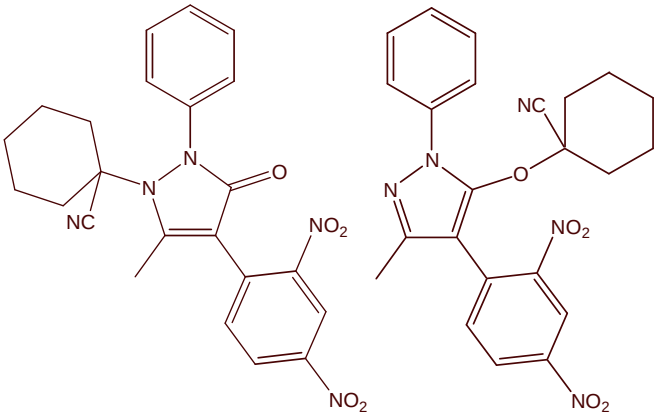
4.91a:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.66 (s, 6H, $(CH_3)_2$-C-CN), 2.61 (s, 3H, CH_3), 7.28-7.32 (m, 1H, 1*H*ar), 7.42-7.44 (m, 4H, 4*H*ar), 7.63 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz, 1*H*ar), 8.50 (dd, 1H, J_1= 8.4 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 8.93 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.7 (CH_3), 24.9-25.1, 28.2-28.4 (2CH_3-C-CN), 58.6 (NC-*C*$(CH_3)_2$-N), 115.1, 120.4 (*C*N et *C*-C=O), 120.8, 123.7, 127.3, 127.4, 129.3, 134.1 (8*C*Har), 131.1, 140.9, 147.5, 149.4 (4*C*ar), 160.1 (C=*C*-N), 167.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2360, 1699, 1635, 1601, 1542, 1532, 1488, 1422, 1348, 1219, 1171
MS (m/z) (IC, NH_3)	339 $[MH-(CH_3)_2\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 408 $[MH]^+$
Microanalyse	Calculée %C 58.97 %H 4.21 Trouvée %C 58.97 %H 4.22

4.91b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.37 (s, 6H, $(CH_3)_2$-C-CN), 2.27 (s, 3H, CH_3), 7.39 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.50 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.62 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.79 (d, 1H, *J*= 8.6 Hz, 1*H*ar), 8.51 (dd, 1H, J_1= 8.6 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 8.85 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	13.5 (CH_3), 26.6, 27.2 (2CH_3-C-CN), 77.3 (NC-*C*$(CH_3)_2$-O), 106.5 (*C*=C-O), 118.7 (*C*N), 120.9, 123.8, 127.1, 128.1, 129.5, 133.0 (8*C*Har), 134.2, 138.0, 145.8, 146.9 (4*C*ar), 147.0, 149.1 (*C*=N et C=*C*-O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1600, 1574, 1540, 1531, 1506, 1435, 1388, 1348, 1138, 1074, 1010, 943
MS (m/z) (IC, NH_3)	339 $[MH-(CH_3)_2\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 408 $[MH]^+$
Microanalyse	Calculée %C 58.97 %H 4.21 Trouvée %C 58.86 %H 4.29

1-[4-(2,4-Dinitro-phenyl)-5-methyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-pyrazol-1-yl]-cyclohexanecarbonitrile **4.92a**
1-[4-(2,4-Dinitro-phenyl)-5-methyl-2-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yloxy]-cyclohexanecarbonitrile **4.92b**



4.92a **4.92b**

$C_{23}H_{21}N_5O_5$ M= 447.44 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 1.99 g of **4.89a** (5.85 mmol, 1.0 eq), 40 mL of distilled toluene, 4.09 g of MnO_2 (47.0 mmol, 8.0 eq) and 2.91 g of ACCN (11.9 mmol, 2.0 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 9/1 to 8/2) yielding 970 mg (37%) of a mixture of products containing **4.92b** and 790 mg (30%) of **4.92a** as a yellow solid (mp= 205°C).

The spectral data of **4.92a** are reported below:

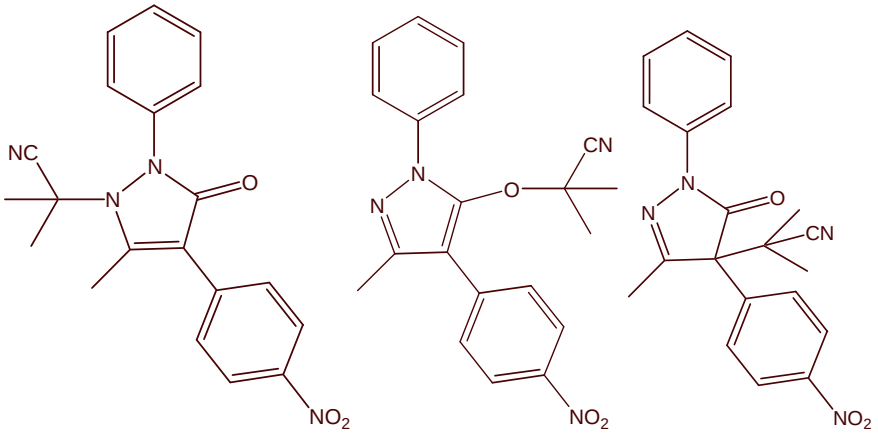
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.82-2.60 (m, 10H, 5C*H*$_2$), 2.62 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.25-7.32 (m, 1H, 1*H*ar), 7.40-7.45 (m, 4H, 4*H*ar), 7.62 (d, 1H, *J*= 8.2 Hz, 1*H*ar), 8.49 (dd, 1H, J_1= 8.2 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 8.92 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	16.0 (*C*H$_3$), 23.5, 24.1, 33.0-37.0 (5*C*H$_2$), 65.9 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 114.6, 118.9 (*C*N et *C*-C=O), 120.8, 123.4, 127.1, 127.2, 129.2, 134.1 (8*C*Har), 131.1, 141.5, 147.6, 149.4 (4*C*ar), 160.5 (C=*C*-N), 168.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2943, 2865, 1708, 1598, 1534, 1494, 1455, 1394, 1346, 1260, 1178, 1054, 995, 909
MS (m/z) (IC, NH_3)	339 [MH-(CH$_3$)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 448 [MH]$^+$

Microanalyse	Calculée	%C 61.74	%H 4.73
	Trouvée	%C 61.87	%H 4.88

2-Methyl-2-[5-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-pyrazol-1-yl]-propionitrile **4.96a**

2-Methyl-2-[5-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yloxy]-propionitrile **4.96b**

2-Methyl-2-[3-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-propionitrile **4.96c**



$C_{20}H_{18}N_4O_3$ M= 362.38 g.mol^{-1}

4.96a **4.96b** **4.96c**

Synthesise according to the general procedure with 1.59 g of **4.94** (5.37 mmol, 1.0 eq), 38 mL of 1,2-dichloroethane, 3.71 g of MnO_2 (42.6 mmol, 7.9 eq) and 1.75 g of AIBN (10.7 mmol, 2.0 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 9/1 to 75/25) yielding 860 mg (44%) of **4.96c** as a white solid, 405 mg (21%) of **4.96b** as a yellow solid and 471 mg (24%) of **4.96c** as a yellow solid (mp= 165°C).

The spectral data of **4.96a**, **4.96b** and **4.96c** are reported below:

4.96a:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.64 (s, 6H, (C*H*$_3$)$_2$-C-CN), 2.71 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.30-7.32 (m, 1H, 1*H*ar), 7.43-7.45 (m, 4H, 4*H*ar), 7.67 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 8.28 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.9 (*C*H$_3$), 27.0 ((*C*H$_3$)$_2$-C-CN), 58.3 (NC-*C*(CH$_3$)$_2$-N), 116.3, 120.2 (*C*N et *C*-C=O), 123.6, 123.7, 127.1, 129.2, 130.2 (9*C*Har), 136.7, 141.2, 147.1 (3*C*ar), 160.0 (C=*C*-N), 169.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2929, 1708, 1597, 1526, 1495, 1347, 1171, 1007, 850
MS (m/z) (IC, NH_3)	294 [MH-(CH$_3$)$_2$-C-CN]$^{\cdot+}$, 363 [MH]$^+$, 380 [MNH$_4$]$^+$
Microanalyse	Calculée %C 66.29 %H 5.01 Trouvée %C 66.38 %H 4.97

4.96b:

^{1}H RMN (δ ppm)	1.37 (s, 6H, (C*H*$_3$)$_2$-C-CN), 2.43 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.39 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz,

($CDCl_3$, 400 MHz)	1*H*ar), 7.51 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.66 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.68 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 8.31 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.1 (*C*H_3), 27.4 ((*C*H_3)$_2$-C-CN), 77.2 (NC-*C*(CH_3)$_2$-O), 110.1 (*C*=C-O), 118.6 (*C*N), 123.7, 124.1, 127.8, 129.3, 129.4 (9*C*Har), 138.3, 139.3, 145.8 (3*C*ar), 146.5 et 147.1 (*C*=N et C=*C*-O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2995, 1600, 1571, 1506, 1432, 1386, 1370, 1341, 1138, 1055, 945, 860
MS (m/z) (IC, NH_3)	363 $[MH]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 362.1379 Erreur : 2.3 ppm Trouvée 362.1387

4.96c:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.49, 1.62 (2s, 2*3H, (C*H*$_3$)$_2$-C-CN), 2.49 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.28 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.64 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.93 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.99 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, 2*H*ar), 8.31 (d, 2H, *J*= 9.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	16.7 (*C*H_3), 23.3, 24.1 (2*C*H_3-C-CN), 36.2 (NC-*C*(CH_3)$_2$-C), 64.4 (*C*-C=O), 123.1 (*C*N), 119.2, 124.2, 126.2, 129.0, 129.1 (9*C*Har), 136.8, 139.1, 147.8 (3*C*ar), 158.2 (C=*C*-N), 170.1 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2240, 2020, 1710, 1598, 1530, 1499, 1464, 1390, 1366, 1349, 1271, 1146, 854
MS (m/z) (IC, NH_3)	294 $[MH-(CH_3)_2\text{-}C\text{-}CN]^{\cdot+}$, 363 $[MH]^+$, 380 $[MNH_4]^+$
HRMS (m/z)	Calculée 362.1379 Erreur : 0.3 ppm Trouvée 362.1380

4.97a

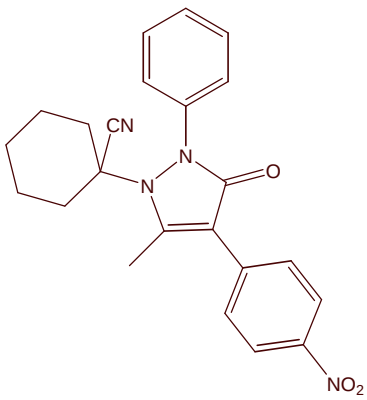
1-[5-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-pyrazol-1-yl]-cyclohexanecarbonitrile

4.97b

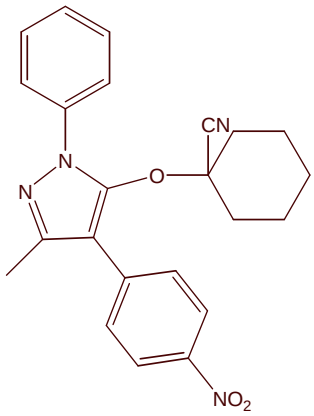
1-[5-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yloxy]-cyclohexane carbonitrile

4.97c

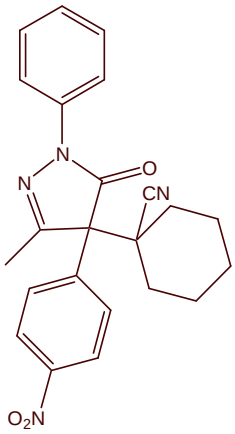
1-[3-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl]-cyclohexanecarbonitrile



4.97a



4.97b



4.97c

$C_{23}H_{22}N_4O_3$ M= 402.45 $g.mol^{-1}$

Synthesise according to the general procedure with 1.57 g of **4.94** (5.32 mmol, 1.0 eq), 36 mL of distilled toluene, 3.68 g of MnO_2 (42.3 mmol, 8.0 eq) and 2.60 g of ACCN (10.6 mmol, 2.0 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 9/1 to 7/3) yielding 590 mg (28%) of **4.97c** as a white solid (mp= 169-171°C), 512 mg (24%) of **4.97b** as a yellow solid and 277 mg (13%) of **4.97a** as a yellow solid.

The spectral data of **4.97a**, **4.97b** and **4.97c** are reported below:

4.97a:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.00-2.30 (m, 10H, 5C*H*$_2$), 2.73 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.26-7.45 (m, 5H, 5*H*ar), 7.66 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 8.27 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	16.2 (*C*H$_3$), 23.4, 24.1, 35.0 (5*C*H$_2$), 65.5 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-N), 118.7, 119.0 (*C*N et *C*-C=O), 123.4, 123.7, 127.0, 129.1, 130.2 (9*C*Har), 136.8, 141.7, 147.0 (3*C*ar), 160.3 (*C*-N), 169.4 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2940, 2862, 1709, 1596, 1530, 1498, 1452, 1349, 1262, 908, 852
MS (m/z) (IC, NH_3)	294 [MH-(CH$_2$)$_5$-C-CN]$^{\cdot+}$, 403 [MH]$^+$, 420 [MNH$_4$]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 402.1692 Erreur : 1.5 ppm Trouvée 402.1698

4.97b:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.45-2.00 (m, 10H, 5C*H*$_2$), 2.41 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.39 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, 1*H*ar), 7.50 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2*H*ar), 7.67 (d, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2*H*ar), 7.68 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 8.31 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.1 (*C*H$_3$), 23.0, 23.9, 36.3 (5*C*H$_2$), 83.0 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-O), 110.1 (*C*=C-O), 117.3 (*C*N), 123.9, 124.1, 127.8, 129.3, 129.3 (9*C*Har), 138.3, 139.4, 145.8 (3*C*ar), 146.3, 147.0 (*C*=N et C=*C*-O)
MS (m/z) (IC, NH_3)	403 [MH]$^+$

4.97c:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.30-2.50 (m, 10H, 5C*H*$_2$), 2.52 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.28 (t, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.46 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.94 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 8.03 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar), 8.29 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	17.2 (*C*H$_3$), 22.3, 22.6, 24.4, 27.1, 31.6 (5*C*H$_2$), 44.0 (NC-*C*(CH$_2$)$_5$-C), 65.1 (*C*-C=O), 121.1 (*C*N), 119.3, 124.2, 126.2, 129.1, 129.3 (9*C*Har), 136.9, 138.8, 147.7 (3*C*ar), 158.1 (C=*C*-N), 170.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2977, 2935, 2866, 1708, 1598, 1530, 1500, 1456, 1366, 1349, 1269, 1119, 852
MS (m/z) (IC, NH_3)	294 [MH-(CH$_2$)$_5$-C-CN]$^{\cdot+}$, 403 [MH]$^+$, 420 [MNH$_4$]$^+$
HRMS (m/z)	Calculée 402.1692 Erreur : 0.3 ppm Trouvée 402.1693

7. Synthèse des agents de 3ème génération

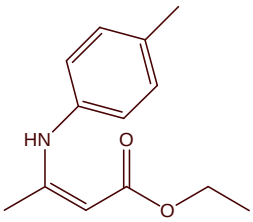
7.1. Synthèse des β-cétoamides

General Procedure :

Method A[163]: To a refluxing solution of ethylacetoacetate (1.2n mmol) in xylene (0.25n mL) containing one drop of pyridine was added dropwise a solution of aniline (n mmol) in xylene (0.25n mL) containing one drop of pyridine. The reaction was refluxed for several hours, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*.

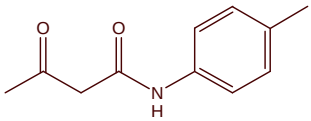
Method B[164]: A solution containing aniline (n mmol) in ethylacetoacetate (n mmol) was refluxed for 5h and then cooled to room temperature.

3-*p*-Tolylamino-but-2-enoic acid ethyl ester	**6.8**
3-Oxo-*N*-*p*-tolyl-butyramide	**6.5**



6.8

$C_{13}H_{17}NO_2$ M= 219.28 g.mol^{-1}



6.5

$C_{11}H_{13}NO_2$ M= 191.23 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A with 1 mL of ethylacetoacetate (7.85 mmol, 1.2 eq) in 1.6 mL of xylene and 703 mg of *p*-toluidine (6.56 mmol, 1.0 eq) in 1.6 mL of xylene.
The mixture was refluxed for 5h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 1.0 g (80%) of **6.5** as a white solid (mp= 88-90°C) and 240 mg (16%) of **6.8** as a colorless oil.

Synthesise according to the general procedure, Method B with 850 mg of *p*-toluidine (7.92 mmol, 1.0 eq) in 1 mL of ethylacetoacetate (7.85 mmol, 1.2 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 590 mg (39%) of **6.5**, 595 mg (35 %) of **6.8** and 13 % of starting materials ethylacetoacetate and *p*-toluidine.

[163] This method was previously used by Ziegler in Ziegler, F.*Helv. Chim. Acta*, **1928**, *11*, 780.
[164] This method was previously used by Charles Hauser in Hauser, C., Reynolds, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2402

The spectral data of **6.5** and **6.8** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[165]:

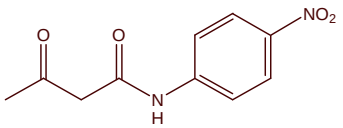
6.8:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.29 (t, 3H, *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 1.95 (s, 3H, CH_3-C-N), 2.33 (s, 3H, CH_3), 4.14 (q, 2H , *J*= 7.2 Hz, OCH_2CH_3), 4.62 (s, 1H, C*H*), 6.98 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.12 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 10.23 (sé, 1H N*H*)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.6 (OCH_2CH_3), 20.2, 20.9 ($2CH_3$), 58.7 (OCH_2CH_3), 85.4 (*C*H), 124.7, 129.6 (4*C*Har), 134.8, 136.7 (2*C*ar), 159.4 (*C*-N), 170.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3253, 3189, 2981, 1654, 1613, 1519, 1489, 1440, 1385, 1358, 1268, 1164, 1060, 1018
MS (m/z) (IC, NH_3)	220 $[MH]^+$

6.5:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.31 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 2H, CH_2), 7.12 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.42 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 9.01 (sé, 1H N*H*)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	20.9 (CH_3), 31.1 (CH_3CO), 50.2 (CH_2), 120.3, 129.5 (4*C*Har), 134.2, 135.0 (2*C*ar), 163.8 (*C*(O)N), 205.0 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3325, 1712, 1691, 1598, 1534, 1408, 1362, 1315, 1249, 1160, 1023
MS (m/z) (IC, NH_3)	192 $[MH]^+$, 209 $[MNH_4]^+$

N-(4-Nitro-phenyl)-3-oxo-butyramide **6.6**



$C_{10}H_{10}N_2O_4$ M= 222.20 g.mol^{-1}

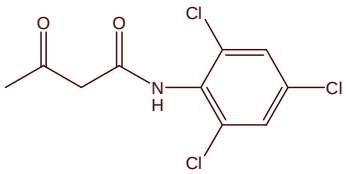
Synthesise according to the general procedure, Method A with 1 mL of ethylacetoacetate (7.85 mmol, 1.2 eq) in 1.6 mL of xylene and 903 mg of 4-nitroaniline (6.54 mmol, 1.0 eq) in 3.6 mL of xylene.
The mixture was refluxed for 7h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 6/4) yielding 477 mg (33%) of **6.6** as an orange solid (mp= 122-124°C) and 50 % of starting materials ethylacetoacetate and 4-nitroaniline.

The spectral data of **6.6** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[166]:

[165] Werner, W. *Tetrahedron*., **1971**, *27*, 1755
[166] Mukayamy, T.; Tokizawa, M.; Nohira, H.; Takei, H. *J.Org.Chem*., **1961**, *26*, 4381

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.36 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.66 (s, 2H, C*H*$_2$), 7.75 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz, 2*H*ar), 8.22 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz, 2*H*ar), 9.76 (sé, 1H, N*H*)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	31.5 (*C*H$_3$), 49.1 (*C*H$_2$), 119.7, 125.1 (4*C*Har), 143.4, 144.5 (2*C*ar), 164.0 (*C*(O)N), 205.5 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3295, 2360, 1713, 1610, 1549, 1517, 1342, 1260, 1158, 1111, 851
MS (m/z) (IC, NH_3)	223 $[MH]^+$, 240 $[MNH_4]^+$

3-Oxo-*N*-(2,4,6-trichloro-phenyl)-butyramide **6.7**



$C_{10}H_8NO_2Cl_3$ M= 280.53 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure, Method A with 1 mL of ethylacetoacetate (7.85 mmol, 1.2 eq) in 1.6 mL of xylene and 1.26 g of 2,4,6-trichloroaniline (6.41 mmol, 1.0 eq) in 2.1 mL of xylene.
The mixture was refluxed 18h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 130 mg (7%) of **6.7** as a white solid (mp= 146-148°C) and 84 % of starting materials ethylacetoacetate and 2,4,6-trichloroaniline.

Synthesise according to the general procedure, Method B with 1.53 g of 2,4,6-trichloroaniline (7.79 mmol, 1.0 eq) in 1 mL of ethylacetoacetate (7.85 mmol, 1.0 eq).
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 7/3) yielding 41 mg (2%) of **6.7** and 90% of starting materials ethylacetoacetate and 2,4,6-trichloroaniline.

The spectral data of **6.7** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.36 (s, 3H, C*H*$_3$), 3.67 (s, 2H, C*H*$_2$), 7.39 (s, 2H, 2*H*ar), 8.96 (sé, 1H, N*H*)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	31.2 (*C*H$_3$), 48.9 (*C*H$_2$), 128.4 (2*C*Har), 130.9, 133.9, 134.1(4*C*ar), 164.0 (*C*(O)N), 204.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3286, 1714, 1558, 1469, 1370, 1228,1158, 856
MS (m/z) (IC, NH_3)	280, 282, 284, 286 $[MH]^+$, 297, 299, 301 $[MNH_4]^+$

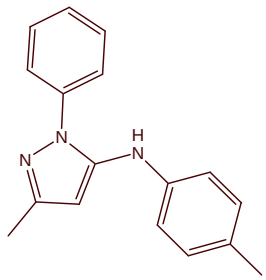
7.2. Synthèse des noyaux aminopyrazoles

General Procedure :

The aminopyrazoles were synthesised according to the procedure developed by Dharmpal Dodd[167]:

To a solution of β-ketoamide (n mmol) in dry THF (10n mL) were added phenylhydrazine hydrochloride (1.1n mmol), Lawesson's reagent (1.1n mmol) and pyridine (0.5n mL). The mixture was stirred at room temperature for 15min, refluxed several hours, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*.

(5-Methyl-2-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-*p*-tolyl-amine **6.11**



$C_{17}H_{17}N_3$ M= 263.34 g.mol^{-1}

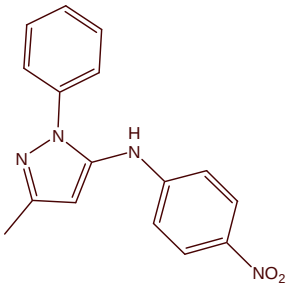
Synthesise according to the general procedure with 1.27 g of **6.5** (6.64 mmol, 1.0 eq), 1.03 g of phenylhydrazine hydrochloride (7.12 mmol, 1.1 eq), 2.97 g of Lawesson's reagent (7.34 mmol, 1.1 eq), 60 mL of dry THF and 3.2 mL of pyridine.
The mixture was refluxed for 50h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 9/1) yielding 1.15 g (38 %) of **6.11** as a yellow solid (mp= 109-112°C).

The spectral data of **6.11** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.29 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.31 (s, 3H, C*H*$_3$), 5.43 (sé, 1H, N*H*), 5.94 (s, 1H, C*H*), 6.87 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.07 (d, 2H, *J*= 8.4 Hz, 2*H*ar), 7.33 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.44 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.54 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.2 (*C*H$_3$), 20.6 (*C*H$_3$), 95.3 (*C*H), 116.3, 124.2, 127.3, 129.4, 129.9 (9*C*Har), 130.4, 138.6, 140.5, 142.2 (3*C*ar et *C*=N), 149.3 (C=*C*N$_2$)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3416, 3031, 2924, 1593, 1559, 1520, 1454, 1428, 1369, 1292, 1250, 1023
MS (m/z) (IC, NH_3)	264 [MH]$^+$

[167] Dodd, D.; Martinez, R. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 4265-4267.

(5-Methyl-2-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(4-nitro-phenyl)-amine **6.12**



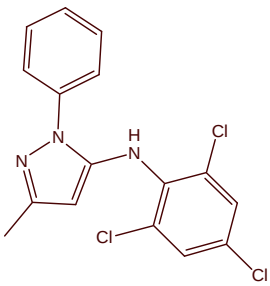
$C_{16}H_{14}N_4O_2$ M= 294.31 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 360 mg of **6.6** (1.62 mmol, 1.0 eq), 258 mg of phenylhydrazine hydrochloride (1.77 mmol, 1.1 eq), 710 mg of Lawesson's reagent (1.76 mmol, 1.1 eq), 14.5 mL of dry THF and 0.7 mL of pyridine.
The mixture was refluxed for 16h.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt:9/1) yielding 120 mg (25%) of **6.12** as a yellow solid (mp= 150-153°C).

The spectral data of **6.12** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.35 (s, 3H, C*H*$_3$), 6.09 (sé, 1H, N*H*), 6.14 (s, 1H, C*H*), 6.86 (d, 2H, *J*= 9.2 Hz, 2*H*ar), 7.34 (t, 1H, *J*= 6.8 Hz, 1*H*ar), 7.36-7.46 (m, 4H, 4*H*ar), 8.12 (d, 2H, *J*= 8.8 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.3 (*C*H$_3$), 100.3 (*C*H), 113.8, 124.2, 126.3, 128.0, 129.6 (9*C*Har), 138.08, 138.12, 149.5 (3*C*ar), 140.8 (*C*=N), 149.7 (C=*C*N$_2$)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3414, 1600, 1559, 1509, 1336, 1260, 1112, 909, 838
MS (m/z) (IC, NH_3)	295 [MH]$^+$

(5-Methyl-2-phenyl-2*H*-pyrazol-3-yl)-(2,4,6-trichloro-phenyl)-amine **6.13**



$C_{16}H_{12}N_3Cl_3$ M= 352.64 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 118 mg of **6.7** (0.42mmol, 1eq), 72 mg of phenylhydrazine hydrochloride (0.50 mmol, 1.1eq), 206 mg of Lawesson's reagent (0.51 mmol, 1.1 eq), 3.8 mL of dry THF and 1.9 mL of pyridine.
The mixture was refluxed for 5h30.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 76 mg (51%) of **6.13** as a yellow solid (mp= 112-115°C).

The spectral data of **6.13** are reported below:

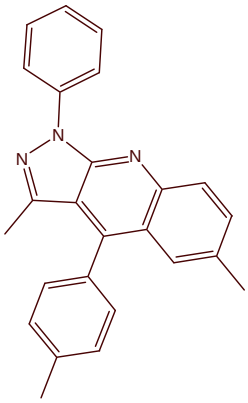
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.27 (s, 3H, C*H*$_3$), 5.44 (s, 1H, *C*H), 5.59 (sé, 1H, N*H*), 7.30-7.37 (m, 3H, 3*H*ar), 7.47 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar), 7.70 (d, 2H, *J*= 7.2 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	14.2 (*C*H$_3$), 96.1 (*C*H), 124.2, 127.4, 128.8, 129.3 (7*C*Har), 129.4, 136.1, 138.7 (5*C*ar), 142.0 (*C*=N), 149.1 (C=*C*N$_2$)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3360, 3076, 2927, 1594, 1559, 1508, 1462, 1369, 1244, 1140, 1021, 857
MS (m/z) (IC, NH_3)	352, 354, 356, 358 $[MH]^+$

7.3. Addition sur le *p*-tolualdéhyde

General Procedure :

This procedure was carried out according to the methodology developed by A. Mickaelis[168]:
To a solution of aminopyrazole (n mmol) in *p*-tolualdehyde were added dried zinc chloride (II) (2.1n mmol) and some Na_2SO_4. The mixture was stirred at 125°C for several hours. Then it was cooled to room temperature, diluted with ethyl acetate and filtered. The resulting solution was washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated in vacuo.

3,6-Dimethyl-1-phenyl-4-*p*-tolyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline **6.18**



$C_{25}H_{21}N_3$ M= 363.45 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 200 mg of **6.11** (0.76 mmol, 1.0 eq), 1.0 mL of *p*-tolualdehyde (8.48 mmol, 11 eq), 217 mg of $ZnCl_2$ (1.59 mmol, 2.1 eq) and some Na_2SO_4. The mixture was stirred for 4h at 125°C.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/Et_2O: 95/5) yielding 155 mg (56%) of **6.18** as a yellow solid (mp= 187-190°C).

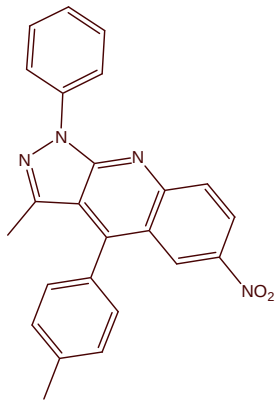
The spectral data of **6.18** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[169]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.14 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.44 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.54 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.28 (t, 1H, *J*= 7.2 Hz, 1*H*ar), 7.34 (d, 2H, J_{AB}= 7.8 Hz, 2*H*ar), 7.41 (d, 2H, J_{AB}= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.47 (s, 1H, 1*H*ar), 7.55 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.59 (dd, 1H, J_1= 8.8 Hz, J_2= 2.0 Hz, 1*H*ar), 8.15 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, 1*H*ar), 8.47 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.1 (*C*H$_3$), 21.6 (*C*H$_3$), 21.8 (*C*H$_3$), 120.3, 124.8, 125.4, 128.7, 129.0, 129.1, 129.7, 132.9 (12*C*Har), 116.5, 123.8, 132.2, 133.5, 138.5, 140.1, 143.8, 143.9 (7*C*ar et *C*-C=N), 147.2 (*C*=N), 150.0 (*C*=N)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2923, 1590, 1503, 1439, 1412, 1380, 1248, 1136, 1026, 866
MS (m/z) (IC, NH_3)	364 [MH]$^+$

[168] Mickaelis, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.,* **1911**, *385*, 24-40.
[169] Chaczatrian,K.; Chaczatrian, G.; Danel, A.; Tomasik, P. *Pol. J. Chem.*, **2003**, *77*, 9, 1141.

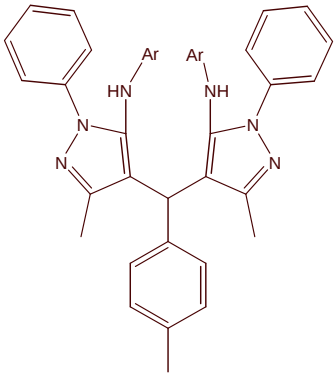
HRMS (m/z)	Calculée	363.1735	Erreur : -0.4 ppm
	Trouvée	363.1734	

3-Methyl-6-nitro-1-phenyl-4-*p*-tolyl-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]quinoline **6.23**
Nom **6.24**



6.23

$C_{24}H_{18}N_4O_2$ M= 394.43 g.mol^{-1}



Ar= *p*-NO_2Ph

6.24

$C_{40}H_{34}N_8O_4$ M= 690.75 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 30 mg of **6.12** (0.10 mmol, 1.0 eq), 0.4 mL of *p*-tolualdehyde (3.39 mmol, 33 eq), 35 mg of $ZnCl_2$ (0.26 mmol, 2.5 eq) and some Na_2SO_4. The mixture was stirred for 8h30 at 125°C.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/Et_2O:95/5 and pet.ether/AcOEt: 6/4) yielding 10 mg (22%) of **6.23** as a yellow solid (mp= 212-214°C) and 9 mg (26%) of **6.24** as a yellow solid.

The spectral data of **6.23** and **6.24** are reported below:

6.23:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.20 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.56 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.34 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.36 (d, 2H, J_{AB}= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.45 (d, 2H, J_{AB}= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.58 (t, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 8.27 (d, 1H, *J*= 9.2 Hz, 1*H*ar), 8.45 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 8.49 (dd, 1H, J_1= 9.4 Hz, J_2= 2.4 Hz, 1*H*ar), 8.75 (d, 1H, *J*= 2.4 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	15.2 (*C*H$_3$), 21.6 (*C*H$_3$), 120.9, 123.6, 125.1, 125.9, 129.3, 129.57, 129.65, 130.6 (12*C*Har), 117.8, 122.4, 130.3, 139.4, 139.9, 143.8,

144.8 (7*C*ar), 148.2, 150.4, 151.3 (1*C*ar et 2*C*=N).

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4) 2925, 1590, 1501, 1441, 1338, 1254, 1219, 1127, 1064, 838

MS (m/z) (IC, NH_3) 395 $[MH]^+$

6.24:

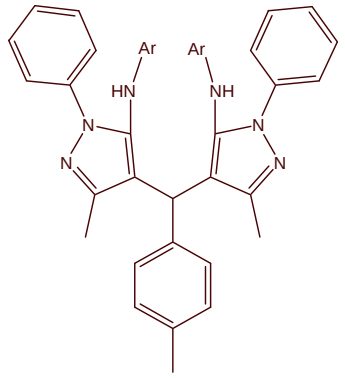
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 2.10 (s, 6H, 2C*H*$_3$), 2.27 (s, 3H, C*H*$_3$), 5.25 (s, 1H, C*H*), 5.44 (sé, 2H, 2N*H*), 6.30 (d, 4H, *J*= 8.8 Hz, 4*H*ar), 6.96-7.00 (m, 4H, 4*H*ar), 7.24-7.39 (m, 10H, 10*H*ar), 7.90 (d, 4H, *J*= 8.8 Hz, 4*H*ar)

^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 13.7 (2*C*H$_3$), 21.0 (*C*H$_3$), 36.6 (*C*H), 112.8, 123.0, 125.8, 127.7, 128.0, 129.3, 129.6 (22*C*Har), 115.9, 135.0, 136.4, 137.0, 138.2, 140.5 (8*C*ar et 2*C*=C-N), 148.4, 150.1 (2*C*=N et 2C=*C*-N)

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4) 3470, 2925, 1597, 1503, 1331, 1303, 1257, 1109, 832

MS (m/z) (IC, NH_3) 691 $[MH]^+$

6.25



Ar= 2,4,6-trichlorophényl

$C_{40}H_{30}N_6Cl_6$ M= 807.42 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 76mg of **6.13** (0.22mmol, 1eq), 0.4 mL of *p*-tolualdehyde (3.39mmol, 16eq), 71 mg of $ZnCl_2$ (0.52mmol, 2.4 eq) and some Na_2SO_4. The mixture was stirred 2h at 125°C.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 8/2) yielding 57 mg (65%) of **6.25** as a white solid.

The spectral data of **6.25** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz) 1.82 (s, 6H, 2C*H*$_3$), 2.29 (s, 3H, C*H*$_3$), 4.98 (s, 1H, C*H*), 5.51 (sé, 2H, 2N*H*), 6.93 (s, 4H, 4*H*ar), 6.96-7.01 (m, 4H, 4*H*ar), 7.19-7.26 (m, 2H, 2*H*ar), 7.30 (t, 4H, *J*= 7.6 Hz, 4*H*ar), 7.47 (d, 4H, *J*= 7.6 Hz, 4*H*ar)

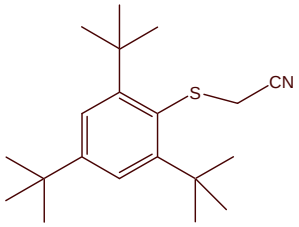
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz) 13.7 (2*C*H$_3$), 21.1 (*C*H$_3$), 36.4 (*C*H), 124.0, 127.1, 128.2, 128.4, 128.7, 129.0, 129.1 (18*C*Har), 113.8, 124.0, 124.4, 125.9, 135.7, 136.1, 136.5, 137.2, 138.8, 148.3 (18*C*q)

IR (ν cm^{-1}) (CCl_4) 3372, 3049, 2925, 1594, 1504, 1468, 1370, 1241, 1139, 908, 857

MS (m/z) (IC, NH_3) 805, 807, 809, 811, 813, 815, 817 $[MH]^+$

8. Synthèse d'aryle sulfones

(2,4,6-Tri-*tert*-butyl-phenylsulfanyl)-acetonitrile **6.31**



$C_{20}H_{31}NS$ M= 317.53 g.mol^{-1}

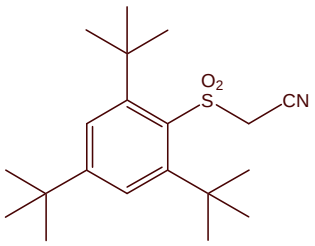
The procedure used was previously described by Franklin Davis[170] and by Toshio Ono[171] :
2,4,6-Tri-*tert*-butylphenylmagnesium bromide was prepared from 1-bromo-2,4,6-tri-*tert*-butylbenzene (2.02g, 6.22 mmol, 1.0 eq) and magnesium (180 mg, 7.40 mmol, 1.2 eq) in dry THF (4 mL). Formation of the Grignard required refluxing for 3h under nitrogen at which time freshly sublimed sulfur (200 mg, 6.24 mmol, 1.0 eq) were added portionwise. After refluxing for 2h under nitrogen, the reaction mixture was cooled to room temperature and lithium aluminum hydride (152 mg, 4.01 mmol, 0.6 eq) were slowly added. The mixture was refluxed under nitrogen for 1h, cooled, hydrolyzed with a saturated solution of NH_4Cl and extracted with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The crude thiol mixture (1.69 g, 6.05 mmol, 1.0 eq), chloroacetonitrile (0.39 mL, 6.08 mmol, 1.0 eq) and sodium carbonate (775 mg, 7.31 mmol, 1.2 eq) were mixed in acetone (18 mL). The mixture was refluxed for 30 min, cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was dissolved in water and diethyl ether. The aqueous layer was extracted with diethyl ether. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 98/2) yielding 993 mg (50%) of **6.31** as a white solid (mp= 135°C).

The spectral data of **6.31** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.30 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.59 (s, 18H, 2C(C*H*$_3$)$_3$), 3.22 (s, 2H, C*H*$_2$), 7.41 (s, 2H, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	26.5 (*C*H$_2$), 31.3 (C(*C*H$_3$)$_3$), 32.8 (2C(*C*H$_3$)$_3$), 35.3 (*C*(CH$_3$)$_3$), 38.6 (2*C*(CH$_3$)$_3$), 115.9 (*C*N), 123.5 (2*C*Har), 128.9, 151.8, 155.8 (4*C*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2964, 2870, 2248, 1590, 1478, 1407, 1391, 1362, 1240, 1215, 880
MS (m/z) (IC, NH_3)	335 $[MNH_4]^+$

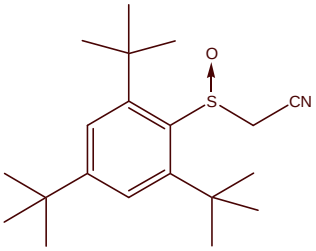
[170] Davis, F.; Jenkins, R.; Rizvi, S.; Yocklovich, S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3467-3474.
[171] Ono, T.; Tamaoka, T.; Yuasa, Y.; Matsuda, T.; Nozami, J.; Wakabayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 25, 7890.

(2,4,6-Tri-tert-butyl-benzenesulfonyl)-acetonitrile **6.32**
(2,4,6-Tri-*tert*-butyl-benzenesulfinyl)-acetonitrile **6.36**



6.32

$C_{20}H_{31}NSO_2$ M= 349.53 g.mol^{-1}



6.36

$C_{20}H_{31}NSO$ M= 333.53 g.mol^{-1}

The methodology used is a modified procedure described by William Truce[172]:
To a solution at 60°C of **6.31** (1.14 g, 3.59 mmol, 1.0 eq) in acetic acid (32 mL) were added dropwise an aqueous solution of hydrogen peroxide 35% (4 mL, 41.1 mmol, 12 eq). The mixture was stirred at 60°C for one week. The hot mixture was poured on crushed ice. The aqueous layer was extracted twice with diethyl ether. The combined organic layers were washed with water, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: from 98/2 to 9/1) yielding 110 mg (9%) of **6.32** as a white solid (mp= 146-148°C), 166 mg (14%) of **6.36** as a white solid (mp= 171°C) and 415 mg (33%) of a 1/2 mixture of **6.32**/**6.36**.

The spectral data of **6.32** and **6.36** are reported below:

6.32:

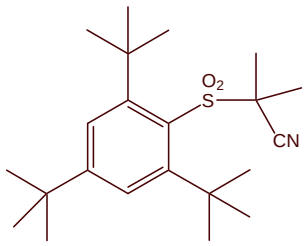
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.32 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.56 (s, 18H, 2C(C*H*$_3$)$_3$), 4.32 (s, 2H, C*H*$_2$), 7.47 (s, 2H, 2*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	30.9 (C(*C*H$_3$)$_3$), 33.6 (2C(*C*H$_3$)$_3$), 35.2 (*C*(CH$_3$)$_3$), 40.4 (2*C*(CH$_3$)$_3$), 48.9 (*C*H$_2$), 110.4 (*C*N), 126.2 (2*C*Har), 136.1, 155.3, 156.4 (4*C*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2966, 1581, 1396, 1366, 1338, 1232, 1167, 1140, 1123, 879
MS (m/z) (IC, NH_3)	367 $[MNH_4]^+$

[172] Truce, W.; Klein, H.; Kruse, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4636.

6.36:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.32 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.58 (s, 18H, 2C(C*H*$_3$)$_3$), 3.45 (d, 1H, *J*= 15.8 Hz, CH*H*), 3.98 (d, 1H, *J*= 15.8 Hz, CH*H*), 7.44 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, 1*H*ar), 7.56 (d, 1H, *J*= 2.0 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	31.2, 33.4, 34.2 (3C(*C*H$_3$)$_3$), 35.5, 38.6, 38.9 (3*C*(CH$_3$)$_3$), 42.4 (*C*H$_2$), 112.7 (*C*N), 123.5, 125.4 (2*C*Har), 138.8, 152.0, 153.6, 154.5 (4*C*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2966, 2871, 2248, 1587, 1478, 1376, 1364, 1214, 1084, 908, 880
MS (m/z) (IC, NH_3)	334 [MH]$^+$, 351 [MNH$_4$]$^+$

2-Methyl-2-(2,4,6-tri-*tert*-butyl-benzenesulfonyl)-propionitrile **6.33**



$C_{22}H_{35}NSO_2$ M= 377.58 g.mol^{-1}

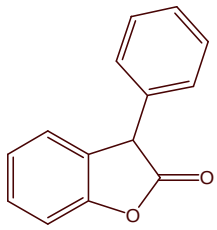
To a suspension of sodium hydride, 60% dispersion in oil (31 mg, 0.78 mmol, 2.1 eq) in dry DMF (0.5 mL) was added dropwise, at 0°C, under nitrogen, a solution of **6.32** (126 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq) in dry DMF (1.5 mL). The mixture was stirred at 0°C for 1h. Then methyl iodide (62 µL, 0.99 mmol, 2.8 eq) was added dropwise and the solution was allowed to warm up to room temperature for 1h. The mixture was then diluted with water. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo* at room temperature.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 98/2) yielding 85 mg (62%) of **6.33** as a white solid (mp= 89°C).

The spectral data of **6.33** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.33 (s, 9H, C(C*H*$_3$)$_3$), 1.36 (s, 6H, 2C*H*$_3$), 1.55 (s, 18H, 2C(C*H*$_3$)$_3$), 7.52 (s, 2H, 2*H*ar)		
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	23.2 (2*C*H$_3$), 29.8 (C(*C*H$_3$)$_3$), 34.1 (2C(*C*H$_3$)$_3$), 35.2 (*C*(CH$_3$)$_3$), 40.8 (2*C*(CH$_3$)$_3$), 62.1 (*C*-CN), 118.7 (*C*N), 126.0 (2*C*Har), 127.0, 155.4, 158.3 (4*C*ar)		
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2965, 1576, 1463, 1394, 1364, 1328, 1168, 1128		
MS (m/z) (IC, NH_3)	395 [MNH$_4$]$^+$		
HRMS (m/z)	Calculée	377.2388	Erreur : -1.0 ppm
	Trouvée	377.2385	

9. Synthèse de benzofuran-2-ones

3-Phenyl-3*H*-benzofuran-2-one **6.45**



$C_{14}H_{10}O_2$ M= 210.23 g.mol^{-1}

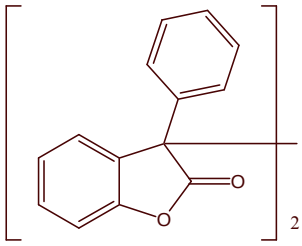
The synthesis was realised according to the procedure developed by Albert Padwa[173]:
To an ice-cooled mixture of phenol (2.58 g, 27.4 mmol, 1.4 eq) and mandelic acid (3.00 g, 19.7 mmol, 1.0 eq) was added dropwise a 70% sulphuric acid solution (7.8 mL). The mixture was stirred at 115°C under nitrogen for 1h, cooled to room temperature and poured into 60 mL of cooled water. The aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed with an aqueous saturated solution of $NaHCO_3$, dried over Na_2SO_4 and concentred *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 95/5) yielding 1.18 g of **6.45** (28%) as a white solid (mp=113-114°C).

The spectral data of **6.45** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[173]:

^{1}H RMN (δ ppm) (CDCl$_3$, 400 MHz) 4.90 (s, 1H, C*H*CO), 7.16-7.25 (m, 4H, 4*H*ar), 7.33-7.39 (m, 5H, 5*H*ar)

MS (m/z) (IC, NH$_3$) 211 [MH]$^+$, 228 [MNH$_4$]$^+$

3,3'-Diphenyl-3*H*,3'*H*-[3,3']bibenzofuranyl-2,2'-dione **6.41**



$C_{28}H_{18}O_4$ M= 418.45 g.mol^{-1}

The procedure used was previously described by Ofenberg[174] :
To a solution of **6.45** (1.59 g, 7.56 mmol, 1.0 eq) in diethylether (40 mL) were added portionwise a slight excess of sodium. The mixture was refluxed for 6h under nitrogen and

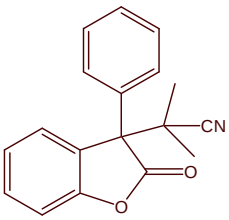
[173] Padwa, A; Dehm, D; Oine, T.; Lee, G. *J. Am. Chem. Soc.,* **1975**, *97*, 1837.
[174] Karfilou, P.; Catteau, J.P.; Lablache-Combier, A.; Ofenberg, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2,* **1977**, 1545-1548.

then cooled to room temperature. To this mixture was added a solution of iodine (967 mg, 3.81 mmol, 1.0 eq) in diethylether (15mL). The solid formed was filtered and washed with a 1N solution of sodium thiosulphate. 1.42 g (90%) of the white solid **6.41** was obtained as a 1/1 mixture of 2 diasteroisomers.

The spectral data of **6.41** are reported below :

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.05 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, 2*H*ar), 7.10 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.29 (d, 4H, *J*= 7.6 Hz, 4*H*ar), 7.35-7.40 (m, 10H, 10*H*ar)
MS (m/z) (IC, NH_3)	419 $[MH]^+$, 436 $[MNH_4]^+$

2-Methyl-2-(2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-benzofuran-3-yl)-propionitrile **6.46**



$C_{18}H_{15}NO_2$ M= 277.32 g.mol^{-1}

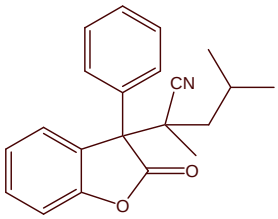
To a solution of **6.41** (497 mg, 1.19 mmol, 1.0 eq) in degassed xylene (4mL) were added AIBN (392 mg, 2.39 mmol, 2.0 eq). The mixture was then warmed to 80°C under nitrogen. AIBN (95 mg, 0.58 mmol, 0.5 eq) were added every 1h30 until the complete consumption of the starting material. After 4h at 80°C, the mixture was concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/AcOEt: 98/2) yielding 208 mg (63%) of **6.46** as a white solid.

The spectral data of **6.46** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.33 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.57 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.15 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.26-7.39 (m, 3H, 3*H*ar), 7.41 (t, 2H, *J*= 7.8 Hz, 2*H*ar), 7.88 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar), 8.09 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	22.6, 24.3 (2*C*H$_3$), 40.6 (*C*-CN), 58.4 (*C*-C=O), 111.2, 124.9, 126.6, 128.1, 128.8, 128.9, 130.1 (9*C*Har), 122.9 (*C*N), 127.5, 133.2, 153.0 (3*C*ar), 173.7 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2356, 1803, 1619, 1478, 1463, 1392, 1290, 1137, 1070, 964
MS (m/z) (IC, NH_3)	278 $[MH]^+$, 295 $[MNH_4]^+$

HRMS (m/z)	Calculée	277.1103	Erreur : -0.7 ppm
	Trouvée	277.1101	

2,4-Dimethyl-2-(2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydro-benzofuran-3-yl)-pentanenitrile **6.47**



$C_{21}H_{21}NO_2$ M= 319.40 g.mol^{-1}

To a solution of **6.41** (401 mg, 0.96 mmol, 1.0 eq) in degassed toluene (3.2 mL) were added Vazo52 (246 mg, 0.99 mmol, 1.0 eq). The mixture was then warmed to 70°C under nitrogen. Vazo 52 (130 mg, 0.52 mmol, 0.5 eq) were added every hour. After 1h30 at 70°C, the mixture was concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/Et_2O: 95/5) yielding 250 mg (82%) of the white solid **6.47** as a 1/1 mixture of 2 diastereoisomers.

The spectral data of **6.47** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	0.91 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz, C*H*$_3$CH), 0.92 (d, 3H, *J*= 6.8 Hz, C*H*$_3$CH), 0.96 (d, 6H, *J*= 6.8 Hz, (C*H*$_3$)$_2$CH'), 1.33 (s, 3H, C*H*$_3$'), 1.47 (dd, 2H, *J*$_1$= 14.2 Hz, *J*$_2$= 7.0 Hz, C*H*H et C*H*H'), 1.57 (s, 3H, C*H*$_3$), 1.68-1.72 (m, 2H, C*H*H et C*H*H'), 1.79-1.88 (m, 1H, C*H*(CH$_3$)$_2$), 1.93-2.02 (m, 1H, C*H*(CH$_3$)$_2$'), 7.15 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.29-7.38 (m, 9H, 3*H*ar et 6*H*ar'), 7.41 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 7.86 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar'), 7.88 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, 2*H*ar), 8.07 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar'), 8.16 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	19.7 (*C*H$_3$), 21.2 (*C*H$_3$'), 23.4, 24.7 (CH(*C*H$_3$)$_2$'), 23.5, 24.6 (CH(*C*H$_3$)$_2$), 25.5 (*C*H(CH$_3$)$_2$), 25.8 (*C*H(CH$_3$)$_2$'), 43.87 (*C*-CN'), 43.94 (*C*-CN), 44.4 (*C*H$_2$), 49.2 (*C*H$_2$'), 59.2 (*C*-C=O), 59.6 (*C*-C=O'), 111.14, 124.8, 126.7, 128.1, 128.6, 128.7, 128.9 (9*C*Har), 111.06, 124.8, 126.7, 128.5, 128.8, 130.0 (9*C*Har'), 122.1 (*C*N), 122.4 (*C*N'), 127.6, 132.8, 153.0 (3*C*ar), 127.6, 134.5, 152.9 (3*C*ar'), 173.7 (*C*=O), 173.8 (*C*=O')
IR (v cm^{-1}) (CCl_4)	2961, 2017, 1801, 1618, 1590, 1465, 1383, 1295, 1237, 1137, 1070, 974, 910
MS (m/z) (IC, NH_3)	209 [M-NC-C(CH$_3$)$_2$CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$]$^{\cdot+}$, 320 [MH]$^+$, 337 [MNH$_4$]$^+$

HRMS (m/z)	Calculée	319.1572	Erreur : 1.6 ppm
	Trouvée	319.1578	

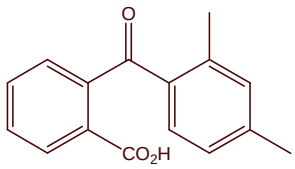
10. Synthèse des isobenzofuran-3-ones

10.1. Synthèse des acides benzoïques

General Procedure :

The benzoyl-benzoic acids were synthesised according to the procedure developed by G. Baddeley[175]:
To a suspension of aluminium chloride (n mmol) in 1,2-dichloroethane (0.6n mL) were added portionwise phthalic anhydride (n mmol). The mixture was stirred for 30 min at room temperature under nitrogen. This mixture was then added dropwise to a solution of benzene (n mmol) in 1,2-dichloroethane (0.2n mL). The resulting solution was stirred for 3h at room temperature under nitrogen and then cooled to 0°C. A cooled solution of HCl 4N (0.1n mL) was then added dropwise to precipitate the benzoyl-benzoic acid. The resulting precipitate was filtered off.

2-(2,4-Dimethyl-benzoyl)-benzoic acid **6.53**



$C_{16}H_{14}O_3$ M= 254.28 g.mol^{-1}

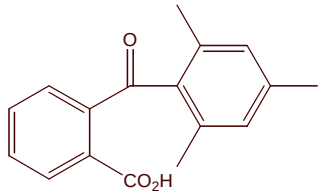
Synthesise according to the general procedure with 19.9 g of phthalic anhydride (135 mmol, 1.0 eq), 44.9 g of aluminium chloride (337 mmol, 2.5 eq) in 80 mL of 1,2-dichloroethane and 16.5 mL of *m*-xylene (135 mol, 1.0 eq) in 30 mL of 1,2-dichloroethane.
17.9 g of **6.53** (52%) was obtained, as a white solid (mp= 140-142°C), by filtration.

The spectral data of **6.53** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[176]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.34 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.62 (s, 3H, C*H*$_3$), 6.90 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.08 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.10 (s, 1H, 1*H*ar), 7.41 (d, 1H, *J*= 7.2 Hz, 1*H*ar), 7.56 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.65 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 8.04 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2984, 1777, 1699, 1675, 1258, 1105, 905
MS (m/z) (IC, NH_3)	255 $[MH]^+$, 272 $[MNH_4]^+$

[175] Baddeley, G.; Holt, G.; Makar, S.M. *J. Chem. Soc.* , **1952**, 2415.
[176] Newman, M.; Lord, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 733 et Newman, M.; Courduvelis, C. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1795.

2-(2,4,6-Trimethyl-benzoyl)-benzoic acid **6.54**



$C_{17}H_{16}O_3$ M= 269.32 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 31.9 g of phthalic anhydride (216 mmol, 1.0 eq), 71.0 g of aluminium chloride (532 mmol, 2.5 eq) in 130 mL of 1,2-dichloroethane and 30 mL of mesitylene (216 mol, 1.0 eq) in 50 mL of 1,2-dichloroethane.
46.6 g of **6.54** (80%) was obtained, as a white solid (mp=219°C), by filtration.

The spectral data of **6.54** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[176]:

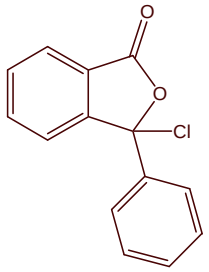
^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.16 (s, 6H, 2C*H*$_3$), 2.33 (s, 3H, C*H*$_3$), 6.90 (s, 2H, 2*H*ar), 7.40 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.48 (t, 1H, *J*= 7.4 Hz, 1*H*ar), 7.62 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.88 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	3529, 2920, 1753, 1708, 1678, 1608, 1580, 1429, 1411, 1263, 1182, 913
MS (m/z) (IC, NH_3)	270 $[MH]^+$, 287 $[MNH_4]^+$

10.2. Synthèse des chloro-isobenzofuranones

General Procedure :

The chloro-isobenzofuranones were synthesised according to the procedure developed by Gary Kruppa[177]:
To benzoyl-benzoic acid (n mmol) were added dropwise thionyle chloride (5n mmol) and a few drops of DMF, under nitrogen. The mixture was stirred for 4h30 at room temperature and the excess of $SOCl_2$ was evaporated *in vacuo*. The solid residue was washed twice with heptane and dried over P_2O_5.

3-Chloro-3-phenyl-3*H*-isobenzofuran-1-one **6.55**



$C_{14}H_9O_2Cl$ M= 244.67 g.mol^{-1}

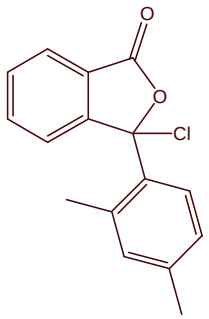
Synthesise according to the general procedure with 9.97 g of the commercially available *o*-benzoyl benzoic acid (44 mmol, 1.0 eq), 15 mL of thionyle chloride (206 mmol, 4.7 eq) and 3 drops of DMF.
10.6 g of **6.55** was obtained, as a white solid.

The spectral data of **6.55** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[178]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.35-8.00 (m, 9H, 9*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1801, 1679, 1604, 1284, 1258, 1223, 1070, 993.

[177] Kruppa, G.; Hug, P.; Liegard, A.; Rist, G. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 1821.
[178] Sloan, K.; Koch, S. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5, 635.

3-Chloro-3-(2,4-dimethyl-phenyl)-3*H*-isobenzofuran-1-one **6.56**



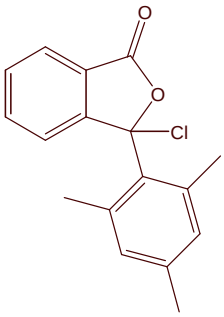
$C_{16}H_{13}O_2Cl$ M= 271.72 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 7.92 g of **6.53** (31 mmol, 1.0 eq), 10.7 mL of thionyle chloride (147 mmol, 4.7 eq) and 3 drops of DMF.
7.58 g of **6.56** (80%) was obtained, as a white solid.

The spectral data of **6.56** are reported below :

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.32 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.63 (s, 3H, C*H*$_3$), 6.92 (d, 1H, *J*= 8.8 Hz, 1*H*ar), 7.13 (s, 1H, 1*H*ar), 7.31 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 7.67 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.77 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz,1*H*ar), 7.85 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.95 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	1796, 1686, 1614, 1468, 1284, 1258, 1221, 1074, 975, 906

3-Chloro-3-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-3*H*-isobenzofuran-1-one **6.57**



$C_{17}H_{15}O_2Cl$ M= 298.77 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 10.0 g of **6.54** (37.1 mmol, 1.0 eq), 12.7 mL of thionyle chloride (174 mmol, 5.5 eq) and 3 drops of DMF.
10.2 g of **6.57** was obtained, as a white solid.

The spectral data of **6.57** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[179]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.14 (s, 6H, 2C*H*$_3$), 2.34 (s, 3H, C*H*$_3$), 6.91 (s, 2H, 2*H*ar), 7.40 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.48-7.52 (m, 1H, 1*H*ar), 7.63-7.66 (m, 2H, 2*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2923, 1794, 1677, 1611, 1443, 1266, 1195 , 913, 886, 861

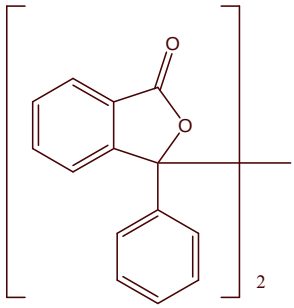
[179] Kruppa, G.; Hug, P.; Liegard, A.; Rist, G. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 1821.

10.3. Synthèse des dimères biisobenzofuranyl-3,3'-diones

General Procedure :

The biisobenzofuranyl-3,3'-diones were synthesised according the procedure developed by Gary Kruppa[179]:
To a solution of 3-chloro-isobenzofuran-1-one (n mmol) in dry degassed acetone (2n mL) at 40°C was added dropwise a solution of sodium iodide 1N (1.5n mL) in dry degassed acetone. The mixture was cooled to room temperature and stirred for 1h15 under nitrogen. An aqueous degassed solution of $Na_2S_2O_5$ 0.5 N (3n mL) was then added dropwise to the mixture to precipitate the dimer. The resulting precipitate was filtered off and washed with degassed water.

1,1'-Diphenyl-1*H*,1'*H*-[1,1']biisobenzofuranyl-3,3'-dione **6.58**



$C_{28}H_{18}O_4$ M= 418.45 g.mol^{-1}

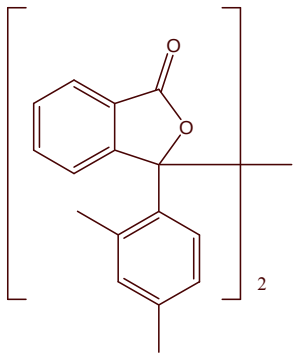
Synthesise according to the general procedure with 210 mg of **6.55** (0.86 mmol, 1.0 eq) in 1.6 mL of acetone and 189 mg of sodium iodide (1.26 mmol, 1.5 eq) in 1.3 mL of acetone.
61 mg of **6.58** as a mixture of 2 diastereoisomers was obtained, as a white solid.

The spectral data of **6.58** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[180]:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	7.11-8.36 (m, 18H, 18*H*ar)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2363, 1783, 1550, 1466, 1286, 1248, 1067, 1008, 974
MS (m/z) (IC, NH_3)	419 $[MH]^+$, 436 $[MNH_4]^+$

[180] Takahashi, M.; Fujita,T.; Watanabe, S.; Sakamoto, M. *J.Chem.Soc.Perkin Trans. 2*, **1998**, *3*, 487.

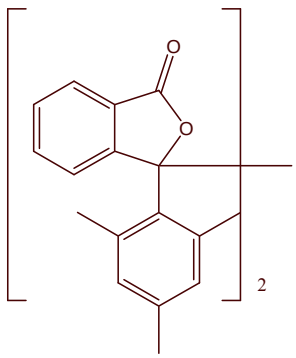
1,1'-Bis-(2,4-dimethyl-phenyl)-1*H*,1'*H*-[1,1']biisobenzofuranyl-3,3'-dione **6.59**



$C_{32}H_{26}O_4$ M= 474.55 g.mol^{-1}

Synthesise according to the general procedure with 1.98 g of **6.56** (7.29 mmol, 1.0 eq) in 14.8 mL of acetone and 1.70 g of sodium iodide (11.3 mmol, 1.5 eq) in 11.2 mL of acetone.
584 mg of **6.59** was obtained, as a white solid.

1,1'-Bis-(2,4,6-trimethyl-phenyl)-1*H*,1'*H*-[1,1']biisobenzofuranyl-3,3'-dione **6.39**



$C_{34}H_{30}O_4$ M= 502.61 g.mol^{-1}

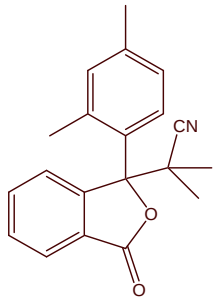
Synthesise according to the general procedure with 495 mg of **6.57** (1.65 mmol, 1.0 eq) in 6.5 mL of acetone and 372 mg of sodium iodide (2.48mmol, 1.5 eq) in 5 mL of acetone.
240 mg (26%, 2 steps) of **6.39** as a 1/1 mixture of 2 diastereoisomers was obtained, as a white solid.

The spectral data of **6.39** are reported below and are identical to those previously described in the litterature[179]:

^{1}H RMN (0°C, δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	2.10 (s, 6H, 2C*H*$_3$), 2.17 (s, 6H, 2C*H*$_3$), 2.40 (s, 6H, 2C*H*$_3$), 6.70 (d, 4H, *J*= 12 Hz, 4*H*ar), 7.44 (d, 2H, J_{AB}= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.50 (d, 2H, J_{AB}= 8.0 Hz, 2*H*ar), 7.67 (td, 2H, J_1= 8.0 Hz, J_2= 1.2 Hz, 2*H*ar), 7.89 (d, 2H, *J*= 8.0 Hz, 2*H*ar)
MS (m/z) (IC, NH_3)	251 $[M/2]^{+\cdot}$, 268 $[M/2\ NH_3]^{+\cdot}$

10.4. Addition radicalaire

2-[1-(2,4-Dimethyl-phenyl)-3-oxo-1,3-dihydro-isobenzofuran-1-yl]-2-methyl-propionitrile **6.60**



$C_{20}H_{19}NO_2$ M= 305.37 g.mol^{-1}

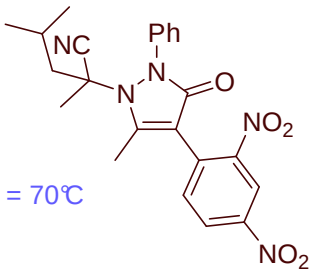
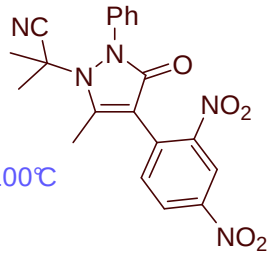
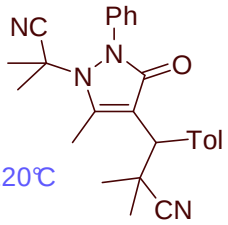
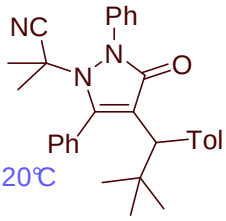
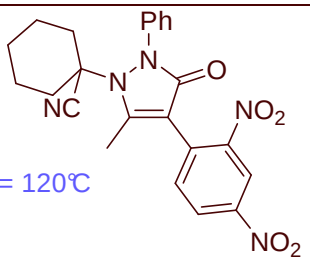
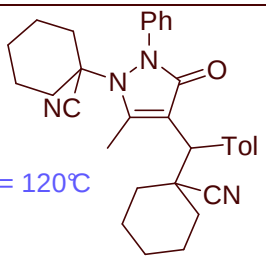
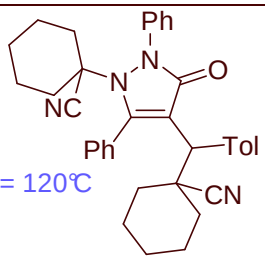
A solution of **6.59** (748 mg, 1.58 mmol, 1.0 eq) in dry degassed toluene (4 mL) was warmed up to 80°C under nitrogen. To this mixture were added AIBN (270 mg, 1.64 mmol, 1.0 eq) every 1h30 until the complete consumption of the starting material. After 7h at 80°C, the mixture was concentrated *in vacuo*.
The resulting crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel (pet.ether/Et_2O: 95/5) and recrystallised from diethylether at –78°C. 290 mg (30%, 3 steps) of **6.60** was obtained as a colorless oil.

The spectral data of **6.60** are reported below:

^{1}H RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 400 MHz)	1.16 (s, 3H, C(C*H*$_3$)$_2$), 1.56 (s, 3H, C(C*H*$_3$)$_2$), 2.29 (s, 3H, C*H*$_3$), 2.53 (s, 3H, C*H*$_3$), 7.00 (s, 1H, 1*H*ar), 7.09 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.60 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.78 (t, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 7.91 (d, 1H, *J*= 7.6 Hz, 1*H*ar), 8.02 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar), 8.23 (d, 1H, *J*= 8.0 Hz, 1*H*ar)
^{13}C RMN (δ ppm) ($CDCl_3$, 100 MHz)	20.7, 22.6, 23.0, 24.3 (4*C*H$_3$), 42.3 (*C*-CN), 91.0 (*C*-O), 123.2 (*C*N), 124.4, 125.9, 126.4, 128.1, 130.0, 134.80, 134.84 (7*C*Har), 126.1, 131.2, 137.1, 138.4, 150.2 (5*C*ar), 168.9 (*C*=O)
IR (ν cm^{-1}) (CCl_4)	2941, 2239, 1782, 1612, 1547, 1466, 1287, 1251, 1084, 1013, 908
MS (m/z) (IC, NH_3)	237 [M-NC-C(CH$_3$)$_2$]$^{\cdot+}$, 306 [MH]$^+$

HRMS (m/z)	Calculée	305.1416	Erreur : -0.5 ppm
	Trouvée	305.1414	

Tableau récapitulant les structures des 7 agents dihydro-pyrazolones étudiés :

Agents de 2ème génération	Agents de 1ère génération	
AT1  Tdiss = 70℃		
AT2  Tdiss = 100℃	**AT4**  Tdiss = 120℃	**AT6**  Tdiss = 120℃
AT3  Tdiss = 120℃	**AT5**  Tdiss = 120℃	**AT7**  Tdiss = 120℃

ABSTRACT

This thesis is concerned with the development of new methodologies that could affect the radical synthesis of small molecules and the controlled construction of polymers.

A new synthetic approach allowing the synthesis of 1,2-dione derivatives, taking advantage of the radical chemistry of xanthates was established. These diones were then used in the preparation of new pyrazine structures, a family of compounds of potential biological interest. In the course of this work, a new reaction for the preparation of imidazoles and benzimidazoles was discovered.

An other study involved the development of polymers on soluble support. These polymers are easily prepared by living radical polymerisation using the xanthate group technique (Madix). Their application overcomes the difficulties encountered with insoluble polymers used in solid supported synthesis which suffers from limitations due to the heterogeneous nature of the chemical transformation. One of the most important characteristic of such polymers is that they facilitate monitoring of the reaction process as there is no need to detach the substrate from the polymer.

The last part of this thesis consisted in the identification, synthesis and screening of the properties of new modulating agents for controlled radical polymerisation. The homolytic dissociation of some dihydro-pyrazolone compounds was found capable of initiating a radical polymerisation and partially of controlling the polymer growth. The scope and the limitations of this system were examined in detail.

KEY WORDS

Radical Chemistry
Xanthates
1,2-Diones
Pyrazines / Quinoxalines
Imidazoles
Living Polymerisation
MADIX
Soluble Supports
Dihydro-Pyrazolones
Benzofuranones